

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günther Blümel

Arbeit angefertigt unter Leitung von
Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt

Vorgelegt über die
Chirurgische Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Kommissarischer Leiter:
Prof. Dr. med. vet. Dr. h.c. Gerrit Dirksen

Anästhesiologische Untersuchungen zur
intramuskulären und intraperitonealen Applikation
von Alfentanil und Etomidat bei der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Hubert Bubmann aus Donauwörth

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. Dr.habil. U. Matis

Korreferent: Priv. Doz. Dr. Dr.habil. H. Petry

Tag der Promotion: 25. Juli 1986



drucken + binden
gmbh
Schellingstraße 23
8000 München 40
☎ 089/28 44 45

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	3
2.1. Alfentanil	3
2.1.1. Kurzbeschreibung und Chemie	3
2.1.2. Pharmakokinetik und Toxizität	4
2.1.2.1. Wirkung und Wirkungsdauer	4
2.1.2.2. Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung	5
2.1.3. Wirkung auf Herz und Kreislauf	7
2.1.4. Wirkung auf die Atmung	7
2.2. Etomidat	8
2.2.1. Kurzbeschreibung und Chemie	8
2.2.2. Pharmakokinetik und Toxizität	10
2.2.2.1. Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung	10
2.2.3. Wirkung auf Herz und Kreislauf	11
2.2.4. Wirkung auf die Atmung	12
2.2.5. Anwendung bei verschiedenen Spezies	13
2.3. Die Kombination von Fentanyl-derivaten und Etomidat und ihre Anwendung bei verschiedenen Spezies	14
2.3.1. Ratte	14
2.3.2. Kaninchen	14
2.3.3. Meerschweinchen	14
2.3.4. Hund	15
2.3.5. Katze	15
2.3.6. Schaf und Ziege	15
2.3.7. Kalb	16
2.3.8. Schwein	16
2.3.9. Maus	16
2.4. Andere gebräuchliche bzw. erprobte Injektionsanästhesieverfahren bei der Ratte	17

	Seite
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	18
3.1. Zielsetzung	18
3.2. Untersuchungsreihe A	18
3.2.1. Versuchstiere	18
3.2.2. Versuchsvorbereitung und Versuchszeit	19
3.2.3. Injektionslösungen, Dosierung und Applikation	19
3.2.4. Versuchsplan	20
3.2.5. Versuchsdurchführung	21
3.2.6. Ergebnisse Untersuchungsreihe A	24
3.2.6.1. Versuchsgruppe 1	24
3.2.6.2. Versuchsgruppe 2	25
3.2.6.3. Versuchsgruppe 3	25
3.2.6.4. Ermittelte wirksame Mindestdosis	28
3.3. Untersuchungsreihe B	29
3.3.1. Versuchstiere, Versuchszeit	29
3.3.2. Versuchsvorbereitung	29
3.3.3. Medikamente und Dosierung	30
3.3.4. Untersuchte Parameter, Meßmethoden und Meßzeitpunkte	30
3.3.4.1. Meßmethoden	30
3.3.4.2. Meßzeitpunkte	31
3.3.5. Statistische Auswertung	32
3.3.6. Ergebnisse Untersuchungsreihe B	33
3.3.6.1. Kreislaufparameter	33
3.3.6.2. Atemparameter	34
3.3.6.3. Grafiken und Tabellen der gemessenen Parameter	39
4. DISKUSSION	49
5. ZUSAMMENFASSUNG	58
6. SUMMARY	60
7. LITERATUR	62

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A/E	Alfentanil/Etomidat Gemisch
CT	chirurgische Toleranz
ED 50	Dosis, bei der 50 % einer Versuchsgruppe eine Wirkung zeigen
i.m.	intramuskulär
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
LD 50	Dosis, bei der 50 % einer Gruppe sterben
n	Anzahl
p.i.	post injektionem
PNP	postnarkotische Phase
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
WW	Wachwert
t	Zeit
$\bar{x}$	Mittelwert

1. EINLEITUNG

Unter Anästhesie versteht man den Zustand einer gezielt induzierten Bewußtlosigkeit in Verbindung mit Muskelrelaxation und Analgesie. Tiefe und Dauer der Anästhesie sollen steuerbar und reversibel sein. Grundsätzlich sind aufgrund ihrer Applikationsweise zwei Anästhetikagruppen zu unterscheiden: Die Inhalations- und die Injektionsanästhetika.

Als wohl entscheidender Vorteil der Inhalationsnarkose darf die gute Steuerbarkeit und eine rasche Aufhebung ihrer Wirkung angesehen werden. Demgegenüber steht die leichtere Applikationsmöglichkeit der Injektionsnarkose, die je nach Injektionsart (i.v., i.m., i.p) und Wirkdauer der verwendeten Anästhetika nur bedingt steuerbar ist (22).

Bei der Ratte, einem der meistverwendeten Versuchstiere, werden bislang etliche mehr oder weniger brauchbare Injektionsanästhesieverfahren angewandt. Dabei steht wegen der unkomplizierten Ap-

plikation die i.m. oder i.p. Injektionsanästhesie im Vordergrund (76,88,89). Allerdings haben all diese Methoden den Nachteil der langen Anästhesie- und Nachschlafzeit mit allen daraus entstehenden bedrohlichen Zuständen der Atem- und Kreislaufdepression bei ursächlich mitverantwortlicher zentraler und umweltbedingter Hypothermie (26,96). Leitgedanke der vorliegenden Untersuchung sollte sein, durch Kombination zweier ultrakurzwirkender Anästhetika, dem Opioid Alfentanil und dem Hypnotikum Etomidat, die sich als i.v. Ultrakurz - Hypnoanalgesie bei vielen Tierarten bewährt hat (5,21,43,94,100), auch unter den Bedingungen der i.m. oder i.p. Applikation ein besser steuerbares und kürzer dauerndes Anästhesieverfahren auszuarbeiten.

2. LITERATURÜBERSICHT

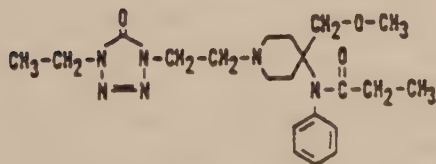
2.1. Alfentanil

2.1.1. Kurzbeschreibung und Chemie

Bei Alfentanil handelt es sich um ein ultrakurz-
wirksames, mäßig potentes Analgetikum aus der
Gruppe der Fentanyl-Derivate mit der chemischen
Bezeichnung: N-(1-(2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-
tetrazol-1-yl)ethyl)-4-(methoxymethyl)-4-piperi-
diny)-N-phenylpropanamid-monohydrochlorid.

Im Jahre 1976 wurde es von der Fa. Janssen synthetisiert. Die Grundsubstanz ist ein weißes, kristallines Pulver mit einem Schmelzpunkt von 135 - 140 ° C, welches in Methanol und Chloroform sehr gut und in Wasser, Äthanol und Propanol gut löslich ist. Das Molekulargewicht liegt bei 416,52, mit einem pH von 4,3 - 6,0 (49,67,68). Es hat die Strukturformel:

Alfentanil



Seit 1983 ist Alfentanil (R 39 209 Janssen, Rapi-
fen) als Alfentanil-Hydrochlorid in einer Lösung
von 0,5 mg/ml im Handel.

2.1.2. Pharmakokinetik und Toxizität

2.1.2.1. Wirkung und Wirkungsdauer

Alfentanil, ein synthetisches Analgetikum vom
Morphintyp, wirkt vermutlich auf die thalamo-
kortikalen Projektionen und dämpft somit die poly-
synaptische Reflexaktivität des Rückenmarks (22).
Niemegeers und Janssen (71) weisen bei Ratten und
Brown und Pleuvry (8) beim Kaninchen die vollstän-
dige Antagonisierbarkeit der Wirkung von Alfenta-
nil mit Naloxon nach. Alfentanil verfügt, wie bei
Hund, Ratte und Maus nachgewiesen wird, über eine
große Sicherheitsbreite (70,71,73). Entsprechende
Beobachtungen werden auch beim Menschen gemacht
(56). Bei Untersuchungen durchschnittlicher in-
travenöser Toxizitätswerte ermitteln Niemegeers
und Horig (72) bei der Maus eine LD₅₀ von
72,9 mg/kg KG, bei der Ratte von 46,59 mg/kg KG,
beim Meerschweinchen von 76,8 mg/kg KG und beim
Hund von 79,55 mg/kg KG. Weder bei Ratten noch bei
Kaninchen werden embryotoxische und teratogene
Auswirkungen nachgewiesen. Mögliche Beeinträchti-
gungen der Fertilität nach Applikation von Alfen-
tanil bei Ratten werden nicht beobachtet. Höhere
Dosierungen führen jedoch zu einer höheren Terato-

genität der Nachkommenschaft (48,49,50,51). De Castro und Mattez (13) beobachten eine Potenzierung von Alfentanil in Kombination mit anderen Anästhetika wie Flunitrazepam, Droperidol, Methohexital, Etomidat und Lachgas.

Damit wirkt Alfentanil 3 - 4 mal schneller als Fentanyl und 30 mal schneller als Morphin (13,52,71).

Die Wirkdauer von Alfentanil ist dosisabhängig. Im Tail-Withdrawal-Reaction-Test (Schwanzreaktionstest) und in Toxizitätsstudien verwenden Niemegeers et al. (71) Dosen zwischen 0,02 und 160 mg/kg KG i.v.. Die niedrigste ED₅₀ beträgt 0,044 mg/kg KG Alfentanil mit 8 Minuten Analgesie. 0,088 mg/kg KG Alfentanil bewirken 11 Minuten, 0,176 mg/kg KG 17,5 Minuten, 0,352 mg/kg KG Alfentanil 25 Minuten und 0,704 mg/kg KG 35 Minuten Analgesie (37).

Die Analgesie setzt außerordentlich schnell ein, ist von kurzer Wirkungsdauer und somit besonders gut für kurze Eingriffe geeignet. Wegen der großen Sicherheitsbreite kann Alfentanil in hohen Dosen entweder als Bolus oder fraktioniert sowie als kontinuierliche Infusion verabreicht werden. Es ermöglicht eine optimale Anpassung an Dauer und Schwere des Eingriffs. Niemegeers und Hörig (72) beschreiben die postnarkotische Erholungsphase als sehr kurz, wodurch eine postoperative Atemdepression verringert wird.

2.1.2.2. Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung

Alfentanil verteilt sich rasch im Gewebe. So finden sich 2 Minuten p.i. nur noch 9 - 10 % der verabreichten Menge im Plasma. Dabei werden ca. 83 % an Plasmaproteine gebunden. Ca. 4 Minuten p.i. läßt sich Alfentanil bereits in Pankreas, Milz, Lunge, Nebenniere, Thymus, Muskulatur, Herz und Gehirn nachweisen. 15 Minuten p.i. befinden sich 25 % der Dosis in der Leber. 8 Minuten p.i. kommt es zu einem starken Anstieg der Metaboliten im Plasma und hält sich auf diesem Niveau von der 15. bis zur 60. Minute, um danach wieder abzufallen. (68).

Die Metabolisierung von Alfentanil erfolgt in der Leber über oxydative N-Deacylierung des Piperidin-Ringes und eine O-Demethylierung. Die Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv (66,91). Bovill et al. (6) beschreiben beim Menschen eine Eliminationshalbwertszeit von 83 - 92 Minuten. In ähnlichen Untersuchungen geben Schüttler und Stöckel einen Wert von 70 Minuten an (93). Fentanyl hat vergleichsweise dazu eine Eliminationshalbwertszeit von 219 Minuten (64). Innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden p.i. sind beim Hund 50 % der applizierten Dosis ausgeschieden. Am 4. Tag p.i. sind es etwa 85 % der Dosis. Davon entfallen etwa 77 % auf den Urin und 8 % auf die Faeces. Bei der Ratte verläuft die Elimination fast genauso: Hier werden 75 - 80 % der injizierten Dosis bis zum 4. Tag über die Niere, der Rest über die Faeces ausgeschieden. Bei Hund und Ratte werden weniger als 3 % Alfentanil in unveränderter Form ausgeschieden (86).

2.1.3. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Eine der unspezifischen, unerwünschten Wirkungen von Opioiden in hohen Dosen ist die negative Inotropie. Hartung und Merten sowie Siepmann und Hartung (30,95) beobachten eine Beeinträchtigung der Funktion des isolierten Myokards durch Alfentanil, die im Vergleich zur entsprechenden Fentanyl-dosis nur ein Drittel bis ein Fünftel so stark ist. Nach D'Aubioul et al. (10) kommt es beim Hund zu einem dosisabhängigen Abfall der Herzfrequenz mit einem Maximum bei einer Dosis von 0,4 mg/kg KG. Diese Dosierung verursacht zeitweise Sinusunterbrechungen und atrioventrikuläre Dissoziationen mit Extrasystolen. In hohen Dosierungen kommt es zu einem negativ inotropen Effekt (11). Van de Water et al. (101) applizieren anästhesierten Hunden steigende Dosen von 0,16 mg/kg KG i.v. bis zu 1,25 mg/kg KG i.v.. Im Bereich dieser Dosierungsbreite kommt es zu einem Abfall der Herzfrequenz mit partiellen AV-Blocks, bedingt durch eine Vagusstimulierung.

2.1.4. Wirkung auf die Atmung

Die Atmung wird von allen Opiaten beeinträchtigt durch die Verminderung der Reaktivität bulbärer Chemorezeptoren gegenüber CO₂-Partialdruck-Anstieg bzw. pH-Abfall im umgebenden Gewebe (59). Nach Untersuchungen von Suttman und Doenicke (97) findet eine dosisabhängige Atemdepression für Alfentanil, nachgewiesen anhand des endexpiratorischen CO₂-Konzentrationsanstieges statt. Die ermittelte Maximaldosis für eine aufrecht zu haltende Spontanatmung beträgt 0,02 mg/kg KG

Alfentanil. Alfentanil verursacht erst bei 10-fach höherer Dosierung im Vergleich zu Fentanyl den entsprechenden atemdepressiven Effekt.

Braun et al. (7) beobachten nach Applikation von Alfentanil am Kaninchen eine Reduzierung der Atemfrequenz. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen zahlreiche Autoren auch bei anderen Spezies (10,85,97).

Nach D'Aubioul et al. (10) steigt beim Hund der CO_2 -Partialdruck im arteriellen Blut nach i.v. Applikation von 0,0125 mg/kg KG Alfentanil signifikant an. Zu einem signifikanten Absinken des O_2 -Partialdruckes kommt es erst ab 0,1 mg/kg KG Alfentanil. Damit entsteht eine metabolische Acidose und ein Anstieg des Lactatspiegels im Gewebe.

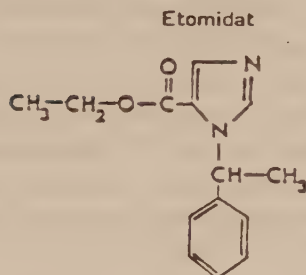
2.2. Etomidat (R 16 659 und 16 660)

2.2.1. Kurzbeschreibung und Chemie

Etomidat ist ein barbitursäurefreies ultrakurz-wirksames Hypnotikum ohne analgetische Komponente (36) mit einer Imidazol-Carboxylat-Struktur. Vom nahe verwandten Metomidate (R 7315 Janssen, Hypnidol ^R) unterscheidet es sich in der Substitution einer Äthylgruppe statt einer Methylgruppe am C1-Atom. Etomidat wurde 1965 von der Firma Janssen

synthetisiert und ist als Etomidat-Base (R 16 695) in der handelsüblichen Lösung zu 2 mg/ml (Hypnomidate R) erhältlich. Eine hochkonzentrierte, alkoholische Lösung von Etomidat-HCl (R 16660) mit 125 mg/ml ist derzeit in der klinischen Prüfung.

Etomidat ist der chem. Kurzname für R-(+)-Äthyl-1-(-1phenyl-äthyl)-1-H-imidazol-5-carboxylat mit der Summenformel $C_{14}H_{16}N_2O_2$ und der Strukturformel:



Die Substanz Etomidat ist ein weißes bis gelbliches Pulver, welches sich in organischen und anorganischen Säuren mit einem pH von 3 sowie in Alkohol, Chloroform und Propylenglykol gut lösen läßt. Dagegen ist es in Wasser fast unlöslich. Das Molekulargewicht liegt bei 244,28, der Schmelzpunkt zwischen 65 und 70 ° C (36,45,46).

2.2.2. Pharmakokinetik, Toxizität

Bei der Ratte sowie bei den meisten Spezies wird bei intravenöser Applikation ein Wirkungseintritt innerhalb von 1 Minute p.i. beschrieben (46,47). Maßgebend für den Wirkungseintritt ist die Injektionsgeschwindigkeit, nicht jedoch die verabreichte Dosis. Dies bedeutet, daß Ataxie und Hypnose um so schneller eintreten, je höher die Infusionsrate ist. Die Wirkungsdauer von Etomidat ist abhängig von der Gesamtdosis, nicht jedoch von der Injektionsgeschwindigkeit. Nach Janssen besteht eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, d.h. mit der Verdopplung der Dosis erreicht man die doppelte Dauer der Ataxie und Hypnose (46,47). Bei der Katze allerdings können diese Angaben nach Anwendung von Etomidat nicht bestätigt werden. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung verläuft hier nicht linear, sondern eher parabelförmig (3).

Die Toxizität von Etomidat ist abhängig von Dosis und Infusionsgeschwindigkeit. So steigen bei Maus und Ratte die LD₅₀ Werte mit sinkender Infusionsgeschwindigkeit. Sie betragen 48,0 mg/kg KG bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,4 mg/min, jedoch 18 mg/kg KG bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 10 mg/min (46,47).

2.2.2.1. Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung

Bei der Ratte sinkt der Blutspiegel von Etomidat bei i.v. Applikation sehr schnell ab (35,36). Von der verabreichten Dosis sind 2 Minuten p.i. nur noch 2,5 % im Plasma nachweisbar. Vergleichbar

hohe Konzentrationen wie im Plasma, finden sich nach kurzer Zeit in den Erythrozyten. Der rasche Wirkungseintritt erklärt sich dadurch, daß sich im Gehirn innerhalb von 60 sec der maximale Etomidat-spiegel einstellt (38). Allerdings erfolgt die Elimination aus dem Gehirn ebenfalls sehr rapide. Die biologische Halbwertszeit beträgt 40 - 75 Minuten (1,34,36). Die Biotransformation findet in der Leber statt (92). Als pharmakologisch inaktiver Hauptmetabolit entsteht R-(+)-1(a-Methyl-Benzyl)-imidazol-5-carboxylsäure. Über Urin und Faeces erfolgt die Elimination. Nach 4 Stunden sind ca. 50 % der verabreichten Dosis über die Niere ausgeschieden (24,34,36,60).

2.2.3. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Die Applikation von 0,5 - 1 mg/kg KG Etomidat bewirkt beim Kaninchen keine wesentliche Beeinflussung der Kreislaufparameter. Dagegen kommt es bei hohen Dosen von 2 - 8 mg/kg KG Etomidat zu einem signifikanten Abfall des mittleren Aortendruckes, zu einem herabgesetzten Kontraktionsvermögen des Myokards und zu einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes (41). Verschiedene Autoren (44,82,103) beobachten beim Hund eine Zunahme der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens. Ebenso fallen der mittlere arterielle Blutdruck und der periphere Gefäßwiderstand ab.

Auch beim Menschen ergeben sich keine oder nur geringe Veränderungen der Kreislaufparameter und der Myokardfunktion (17,25,57,83,84,104). Nach Hempelmann et al. (33) kommt es jedoch zu einer geringen, aber signifikant negativ inotropen Wir-

kung auf die Herzmuskulatur. Unter einer Etomidat-Hypnose bleiben die Herz-Kreislauf-Verhältnisse stabil, da bei Etomidat als erstem Hypnotikum keine Histaminausschüttung im Blut nachweisbar ist (15,27,40,42,45,67). Dagegen wird beim Hypnotikum Propanidid für die nachteilige Kreislaufbeeinflussung die Freisetzung von Histamin verantwortlich gemacht (14,58,63). Nach der Gabe von Etomidat ist demnach keine histaminbedingte anaphylaktoide Reaktion zu erwarten.

2.2.4. Wirkung auf die Atmung

Zahlreiche Autoren beobachten sowohl beim Menschen als auch beim Versuchstier, daß Etomidat die Atmung bei weitem nicht so stark beeinträchtigt wie andere Hypnotika (16,25,83). Beim Hund bewirkt Etomidat in einer Dosis von 1,5 mg/kg KG. zwar einen signifikanten Abfall des Atemzugvolumens, andererseits bleibt jedoch das Atemminutenvolumen konstant aufgrund der gleichzeitig ansteigenden Atemfrequenz (69). Eine Verdoppelung dieser Dosis allerdings bewirkt eine leichte Abnahme des Atemminutenvolumens. Der arterielle CO_2 -Partialdruck steigt dabei signifikant an, der arterielle O_2 -Partialdruck und der pH fallen signifikant ab. Der Grund für diese Veränderung der Blutgase liegt in einem verminderten alveolären Gasaustausch (69).

Entsprechende Beobachtungen machen Rifat et al. (84) auch beim Menschen. Nach Doenicke et al. (16) ergeben sich aufgrund von Blutgasanalysen nur minimale Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt. Dagegen beschreiben Hempelmann et al. (33) in der 2. Minute p.i. einen signifikanten Abfall des arte-

riellen O_2 -Partialdruckes. Vor allem bei myokardgeschädigten Patienten empfehlen sie deshalb eine Sauerstoffverabreichung während der Narkose.

2.2.6. Anwendung bei verschiedenen Spezies

Ratte:

Für die intravenöse Verabreichung liegen die Dosierungsangaben bei 1 mg (46), 2,5 mg (9) und 9 mg/kg KG (35,36). Für die intraperitoneale Injektion werden 12 mg/kg KG angegeben (28).

Meerschweinchen:

Die ED 50 von Etomidat beträgt bei i.v. Applikation 0,14 mg/kg KG. Mit 2,5 mg/kg KG erzielt man eine 20 minütige Hypnosedauer (47).

Kaninchen:

Mit Dosen von 0,53, 1,44 und 3,93 mg/kg KG erreicht man Hypnosezeiten von 5, 10 und 20 Minuten. Die ED 50 von Etomidat i.v. liegt bei 0,5 mg/kg KG. Bei diesen Dosierungen stellt sich eine vollständige Erholung nach 8, 15 und 20 Minuten ein (47).

Hund:

Nach Janssen et al. (47) kommt es durch die intravenöse Injektion von 0,22 mg/kg KG Etomidat nur zu Ataxien. Die ED 50 für eine Hypnose liegt bei 0,48 (0,33 - 0,65) mg/kg KG. Andere Autoren empfehlen 0,6 - 3 mg/kg KG i.v. (44,47,69,82,103).

Katze:

Nach Angaben von verschiedenen Autoren schwanken die Dosierungen bei der Katze zwischen 0,15 und 4 mg/kg KG bei intravenöser Injektion (3,78,90).

2.3. Die Kombination von Fentanylderivaten und Etomidat und ihre Anwendung bei verschiedenen Spezies.

2.3.1.

Bei der Ratte ermittelt Kandlbinder (55) anhand des klinischen Verlaufs und der Reflexaktivität eine chirurgische Toleranz bei i.v. Applikation von 0,03 mg/kg KG Alfentanil und 2 mg Etomidat. Für die intramuskuläre Applikation empfiehlt sich die Dosis von 15 mg/kg KG Etomidat in Verbindung mit Carfentanyl (76,89).

2.3.2.

Bauer (5) verabreicht beim Kaninchen 0,03 mg/kg KG Alfentanil und 2,0 mg/kg KG Etomidat i.v. als Kombination und erreicht damit eine chirurgische Toleranz von 5 - 9 Minuten p.i.. Aufgrund von wiederholt aufgetretenen Exzitationen wird mit Erfolg eine Prämedikation von 0,25 mg Azaperon/kg KG i.m. angewandt. Auch Hübner (42) bestätigt die Vorteile einer Prämedikation von Azaperon hinsichtlich Exzitationen und Konvulsionen.

2.3.3.

Pfeuffer (79) erreicht beim Meerschweinchen mit einer i.p. Dosis von 0,15 mg/kg KG Alfentanil und 20 mg/kg KG Etomidat eine chirurgische Toleranz von 19,5 Minuten p.i. und eine Rekonvaleszenzzeit von 85 Minuten. Nachteilig wirken sich dabei die

eingeschränkte Steuerbarkeit sowie ein Anteil von 40 % Fehlinjektionen aus.

Für eine chirurgische Toleranz von 20 - 25 Minuten ermittelt Oberhuber (74) eine i.m. applizierte Kombination von 0,004 - 0,005 mg/kg KG Carfentanyl und 20 - 25 mg/kg KG Etomidat.

2.3.4.

Beim Hund ergeben 0,015 mg/kg KG Alfentanil und 1,0 mg/kg KG Etomidat eine chirurgische Toleranz von 10 Minuten. Nach 25 Minuten Nachschlafdauer sind die Tiere wieder vollständig wach (21,94). Bei exzitationsgefährdeten Tieren wird eine Prämedikation von Azaperon in einer klinisch inapparenten Dosis von 0,25 mg/kg KG empfohlen (19,27,75,98). Die intravenöse Applikation von 1 mg/kg KG Etomidat in Kombination mit 0,005 mg/kg KG vom Analgetikum Fentanyl als Kurz- und Einleitungsnarkose mit einer chirurgischen Toleranz von 5 - 8 Minuten verursacht in der klinischen Anwendung zu häufig Exzitationen (18), im Gegensatz z.B. zur Droperidol-Carfentanyl/Etomidat-Narkose, die Hamp in seinen Untersuchungen eher als exzitationsfrei beschreibt (29).

2.3.5.

Bei der Katze beschreiben Ittner et al. (43) eine Richtdosis von 0,03 mg/kg KG Alfentanil und 2 mg/kg KG Etomidat i.v. in der Mischspritze. Als Prämedikation werden Azaperon und Diazepam in subklinischen Dosen zur Vermeidung von Exzitationen in der Aufwachphase mit Erfolg verwendet.

2.3.6.

Tonzer (100) ermittelt eine Kurz- und Einleitungsnarkose bei Schaf und Ziege mit einer mittleren

Dosis von 0,18 mg/kg KG Alfentanil und 1,2 mg/kg KG Etomidat i.v. beim Schaf. Die chirurgische Toleranz hierbei beträgt 6 Minuten mit einer 13 minütigen Rekonvaleszenzzeit.

2.3.7.

Die Alfentanil/Etomidat-Narkose kann beim Kalb nach Limmer (62) als Ultrakurzzeitanästhesie verwendet werden. Die ermittelte Dosis von 2,25 mg Alfentanil und 173 mg Etomidat/100 kg KG i.v. führt zu einer 9 minütigen chirurgischen Toleranz und einer Rekonvaleszenzzeit von 24 Minuten.

2.3.8.

Beim Schwein dürfte die Kombinationsanästhesie Azaperon/Etomidat der bisher angewandten Injektionsnarkose Azaperon/Metomidat (4) in mancher Hinsicht überlegen sein. Die Dosis für Läufer-schweine liegt bei 1,2 mg/kg KG und für ausgewachsene Tiere bei 0,3 - 0,5 mg/kg KG Etomidat i.v. Dabei wird Azaperon (Stresnil R) i.m. appliziert (20). Auch die intraperitoneale Injektion von Etomidat mit einer Dosis von 16,5 mg/kg KG hat sich im klinischen Einsatz bewährt (2,32,81).

2.3.9.

Bei der Carfentanyl/Etomidat-Narkose bei der Maus erzielt Hebestedt (31) mit einer Dosis von maximal 0,004 mg Carfentanyl plus 20 mg Etomidat/kg KG i.m. eine chirurgische Toleranz bis 62 Minuten, bei einer Rekonvaleszenz von durchschnittlich 257 Minuten.

2.4. Andere gebräuchliche bzw. erprobte Injektionsanästhesie-Verfahren bei der Ratte

Bei der Ratte gibt es mehrere Injektionsanästhesiemodelle. Die Üblichsten sind:

- Die Mononarkose mit Barbituraten (23,65,88,99)
- Die Neuroleptanalgesie mit Ketamin/Xylazin (77), Fentanyl/Droperidol (87,88,99)
- Die Hypnoanalgesie mit Morphinderivaten und Hypnotika, z.B. Carfentanyl/Etomidat (89)

Die Barbituratnarkosen haben grundsätzlich eine geringe Sicherheitsbreite. Die kurz- bis langwirkenden Barbiturate bedingen alle einen relativ langen Nachschlaf von 1 Stunde bis 5 Stunden. Damit verbunden sind die physiologischen Risiken der Atemdepression, der Herz- Kreislaufbeeinträchtigung sowie der Beeinträchtigung der Organperfusion und der damit verbundenen zu starken Auskühlung (96).

Bei der Neuroleptanalgesie mit Fentanyl/Droperidol bedingt die Mindestdosis von 0,13 ml/kg KG Inovar-Vet^R eine Anästhesiedauer von 30 Minuten mit einer Nachschlafdauer von 1 bis 2 Stunden (61,88). Bei der Neuroleptanalgesie mit Ketamin/Xylazin wird mit einer Mindestdosis, die für eine Analgesie notwendig ist, eine chirurgische Toleranz von 15 bis 30 Minuten erreicht. Die Nachschlafdauer wird hier mit 3,5 Stunden angegeben (77,88).

Für die Hypnoanalgesie mit der Kombination von 0,003 mg/kg KG Carfentanyl und 15 mg/kg KG Etomidat ermittelt Scholz (89) eine chirurgische Toleranz von 35 bis 55 Minuten bei einer Nachschlafzeit von 100 Minuten.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Zielsetzung

Die Kombination von Alfentanil und Etomidat wird als i.v. Anästhesiemethode bei zahlreichen Tierarten, wie z.B. bei Kaninchen, Hund, Katze, Kalb und Ziege schon seit längerem zur Kurzzeitanästhesie eingesetzt (5,62,79,94,100). Die i.v. Narkose bei der Ratte hat sich bewährt, bringt aber vor allem für Unerfahrene große Schwierigkeiten. Ziel dieser Arbeit ist, ein Anästhesieverfahren bei der Ratte in Anlehnung an die Untersuchung von Pfeuffer (79) beim Meerschweinchen zu entwickeln, das sich durch leichte Applizierbarkeit, einen schnellen Wirkungseintritt und eine chirurgische Toleranz mit kurzer Aufwachzeit auszeichnet und Kurzeingriffe ermöglicht. Es sollen dabei die Parameter von Herz-, Kreislauf- und Atemfunktionen beobachtet werden. Als geeignete Applikationsart bietet sich bei der Ratte die i.m. oder i.p. Injektion an.

3.2. Untersuchungsreihe A

3.2.1. Versuchstiere

Die Untersuchungsreihe A wird an insgesamt 124 Ratten durchgeführt. Es handelt sich dabei um Wistar Ratten vom Stamm CHBB Thomae aus der Zucht der Firma Thomae Biberach.

In der Untersuchungsreihe A werden die günstigste Applikationsform ermittelt, sowie die geringste effektive Dosis, die eine ausreichende chirurgische Toleranz gewährleistet.

3.2.2. Versuchsvorbereitung und Versuchszeit

Vor Versuchsbeginn werden die Ratten auf ihren Gesundheitszustand untersucht. Dabei werden nur solche Tiere ausgewählt, deren Augen klar, die Nase trocken und sauber, sowie das Fell glatt und glänzend sind. Das Verhalten bei sämtlichen Tieren ist ungestört, der Kot fest und geformt (39,54). Die Tiere werden für den Versuch nicht ausgenüchtert. Die Versuchszeit liegt zwischen 8.30 h und 13.00 h. Die Versuchsdauer erstreckt sich einschließlich einer abschließenden Beobachtung der Tiere über insgesamt 120 Minuten.

3.2.3. Injektionslösungen, Dosierung und Applikation

Die Injektionslösung von Alfentanil (R 39209, Janssen) enthält in 1 ml 0,5 mg Alfentanilhydrochlorid.

Die verwendete Injektionslösung von Etomidat (R 16660, Janssen) enthält in 1 ml 125 mg Etomidate HCl.

Zur Verdünnung des A/E-Gemischs wird physiologische NaCl-Lösung verwendet. Die Applikation des zu verabreichenden Anästhetikums erfolgt in einer Mischspritze intramuskulär bzw. intraperitoneal.

Zur i.p. Applikation wird die Ratte in Schräglage mit dem Kopf nach unten gehalten und paramedian in die höher gelegene Seite des caudalen Drittels des Abdomens injiziert, um die Zahl der Fehlinjektionen in Darm und Blase so gering wie möglich zu halten.

Die für die Ratte empirisch ermittelte optimale Etomidatdosis (89) von 15 mg/kg KG wird übernommen und in allen Versuchsreihen beibehalten. Um eine für die Ratte geeignete Alfentanildosis zu finden und die beste Applikationsform zu ermitteln, werden 3 Versuchsreihen mit unterschiedlichen Dosierungen angelegt.

3.2.4. Versuchsplan

Versuchsgruppe 1: i.m. Applikation, unverdünnt

15 mg Etomidat/ Alfentanil						
mg/kg KG	0.025	0.05	0.1	0.15	0.175	0.2
≈ ml gesamt	0.17	0.22	0.32	0.42	0.47	0.52
Tiere (n)	5	5	5	5	5	5

Versuchsgruppe 2: i.m. Applikation; 1:4 verdünnt

15 mg Etomidat/ Alfentanil						
mg/kg KG	0.025	0.05	0.1	0.15	0.175	0.2
≈ ml gesamt	0.68	0.88	1.28	1.68	1.88	2.08
Tiere (n)	5	5	5	5	5	5

Versuchsgruppe 3: i.p. Applikation, 1:4 verdünnt

15 mg Etomidat/

Alfentanil

mg/kg KG	0.025	0.05	0.075	0.1	0.15	0.175	0.2	0.21
≈ ml gesamt	0.68	0.88	1.08	1.28	1.68	1.88	2.08	2.16
Tiere (n)	3	3	3	3	5	9	31	7

3.2.5. Versuchsdurchführung

Nach Applikation der entsprechenden Menge Alfentanil und Etomidat werden die Tiere in einen Beobachtungskäfig verbracht. Es werden folgende klinische Parameter im Zeitverlauf beobachtet und beurteilt:

Atemfrequenz (AF)

Die AF wird durch Auszählen ermittelt und durch Atemzüge/Minute ausgedrückt.

Stellreflex

Dieser ist dann positiv, wenn man die Ratte auf den Rücken legt und sie sich selbständig wieder in Bauchlage zu bringen vermag.

Fallreflex

Durch Spreizen der Vorderpfoten reagiert die Ratte auf schnelle, fallähnliche Abwärtsbewegung.

Muskeltonus

Er ist dann positiv, wenn irgendeine Krümmung des Rumpfes beobachtet werden kann, beginnend in der Rückenlage (Anziehen der Kniee bzw. der Vorderpfoten).

Cornealreflex

Er ist dann positiv, wenn die Ratte auf das Einträufeln eines Tropfen Wassers ins Auge die Lider schließt.

Anblasreflex

Er ist dann positiv, wenn die schlafende Ratte zusammenzuckt, während sie auf die Nase geblasen wird.

Zwischenzehenreflex

Er ist dann positiv, wenn die Ratte auf das Zwicken mit einer Klemme in die Zwischenzehenhaut zusammenzuckt.

Ataxie und Taumeln

Störung der Bewegungskoordination und des geordneten Zusammenwirkens von Muskelgruppen. Sie ist in der Einschlafphase und über eine längere Zeitspanne auch in der Aufwachphase zu beobachten.

Schmerzempfindlichkeit

Die Schmerzempfindlichkeit ist für die chirurgische Toleranz ein wesentlicher Parameter. Die deutlichste Aussage über eine positive Schmerzempfindlichkeit erbringt der Zwischenzehenreflex.

Lautempfindlichkeit

Bei lauten Geräuschen (Händeklatschen, Schlagen mit Metall an den Kunststoffkäfig) zucken die Tiere ruckartig zusammen.

Sedation

Eine verringerte Allgemeinaktivität im Vergleich zum Wachzustand wird als Sedation bezeichnet.

Aufwachzeit und Rekonvaleszenz

Aus diesen beiden Parametern setzt sich die postnarkotische Phase (PNP) zusammen.

Außerdem wird auf Nebenerscheinungen geachtet, wie z.B.:

Exzitationen

unwillkürliche Muskelzuckungen (Myoklonien, Konvulsionen, Opisthotonus) während der Einschlaf- und Aufwachphase.

Exophthalmus

Defäkation

Der Narkoseablauf wird in drei Phasen eingeteilt:

- Einschlafphase
- Phase der chirurgischen Toleranz (CT, Dauer der Schmerzunempfindlichkeit)
- Postnarkotische Phase; (= Nachsschlafzeit) diese beinhaltet die Aufwach- und Rekonvaleszenzzeit.

3.2.6. Ergebnisse Untersuchungsreihe A

3.2.6.1. Versuchsgruppe 1:

Die intramuskuläre Verabreichung von unverdünntem A/E-Gemisch in den oben angegebenen unterschiedlichen Dosierungen führt bis zur Dosis von 0,15 mg lediglich zur Sedation der Tiere ab der 4. Minute mit nur teilweisem Ausfall der Reflexe.

Der Stellreflex fällt als erster um die 4. - 6. Minute aus, gefolgt von einem Schwinden des Muskeltonus um die 8. Minute und dem Ausfall des Cornealreflexes um die 8. - 12. Minute. Laut- und Schmerzempfindlichkeit bleiben mehr oder weniger vollständig erhalten, sodaß eine Phase der chirurgischen Toleranz nicht erreicht wird. Die Atemfrequenz sinkt von durchschnittlich 100 Zügen/Minute auf 70 Züge/Minute mit einem Minimum um die 50. Minute. In 90 % aller Fälle treten Exzitationen auf.

Die Tiere zeigen erste Aufwacherscheinungen (positiver Zwischenzehenreflex) zwischen der 30. und 60. Minute, wobei Stellreflex und spontane Aktivität erst nach durchschnittlich 70 Minuten wieder zu beobachten sind.

Dosiserhöhungen auf 0,175 mg und 0,2 mg Alfentanil erbringen immer noch keine chirurgische Toleranz, sie verlängern lediglich die Sedationsdauer auf faßt 100 min. Die Atemfrequenz sinkt ab auf 50 - 60 Atemzüge. Die Tiere werden stark zyanotisch.

3.2.6.2. Versuchsgruppe 2:

Hier wird die zu injizierende Menge A/E in der Spritze mit physiologischer NaCl-Lösung im Verhältnis 1:4 verdünnt.

In dieser Versuchsgruppe kommt es wie bei der i.m. Applikation des unverdünnten Gemisches bei Dosishöhen bis 0,15 mg zum Ausfall des Stellreflexes durchschnittlich um die 3. Minute. Der Muskeltonus fehlt ab der 4. Minute. Die Atemfrequenz sinkt teilweise bis auf 60 Züge/Minute in der 10. Minute ab.

In 30 % der Fälle ist ein Stadium der chirurgischen Toleranz nicht zu erreichen. Nur bei wenigen Tieren kann von einer chirurgischen Toleranz gesprochen werden. Die Zeiten, in denen Schmerzfreiheit erreicht wird, sind sehr unterschiedlich. Der Eintritt der chirurgischen Toleranz schwankt zwischen der 4. und der 14. Minute. Die chirurgische Toleranz dauert im Durchschnitt 15 bis 20 Minuten. Die Aufwachzeit variiert ebenfalls sehr stark. Die entsprechenden Reflexe stellen sich zwischen der 40. und 80. Minute wieder ein. Auch in dieser Gruppe erbringt eine Dosiserhöhung auf 0,175 und 0,2 mg nicht die erhoffte Kontinuität hinsichtlich einer chirurgischen Toleranz. Es kommt in drei Fällen sogar zu Apnoe und Exitus, ohne vorher das Stadium einer chirurgischen Toleranz zu erlangen.

3.2.6.3. Versuchsgruppe 3:

Nach intraperitonealer Applikation von 0,025 mg Alfentanil und 15 mg Etomidat kommt es zum Ausfall

von Stellreflex und Fallreflex von der 2. bis zur 12. Minute. Alle anderen Reaktionen dagegen bleiben erhalten. Es läßt sich mit dieser Dosis auch keine chirurgische Toleranz erzielen. Nach durchschnittlich 16 Minuten ist das Tier wieder wach, d.h., die Ratte zeigt allmählich die Rückkehr der Reflexe bis hin zum aufmerksamen Sensorium. Nach 26 Minuten ist das Tier wieder lauffähig.

In den Dosierungen von 0,05 und 0,075 mg Alfentanil und 15 mg Etomidat kommt es zu einer etwas länger andauernden Sedation. Aber auch hier wird keine Schmerzausschaltung erzielt. Außer Stellreflex und Fallreflex sind alle Reflexe erhalten.

Unter 0,1 mg Alfentanil und 15 mg Etomidat erscheint die Sedation etwas tiefer, allerdings auch hier ohne chirurgische Toleranz. Neben Stellreflex und Fallreflex fehlt hier auch der Anblasreflex zwischen der 2. und der 16. Minute. Die durchschnittliche Aufwachzeit liegt bei 16 Minuten.

Unter der Dosis von 0,15 mg Alfentanil und 15 mg Etomidat sind Stellreflex, Fallreflex und Muskeltonus in der 2. Minute ausgefallen. In einem Fall ist auch ein tieferes Narkosestadium mit Ausfall von Zwischenzehenreflex, Anblasreflex und Lidreflex zu beobachten. In einem anderen Fall jedoch erfolgt überhaupt keine Reaktion auf die Injektion. Eine ausreichende Schmerzausschaltung, d.h. befriedigende chirurgische Toleranz kann mit dieser Dosierung in 50 % der Fälle erzielt werden. Sie dauert durchschnittlich von der 4. bis zur 16.

Minute. In 20 % der Fälle kommt es zu einem Nachschlaf von 1 - 2 Stunden.

Unter der Dosierung von 0,175 mg Alfentanil und 15 mg Etomidat ist keine Vertiefung der Narkose zu beobachten. Auch hier bleiben in 50 % der Fälle alle Reflexe außer Stellreflex, Fallreflex und

Muskeltonus erhalten. Eine befriedigende chirurgische Toleranz wird bei etwa der Hälfte der Tiere erzielt. Sie dauert durchschnittlich von der 4. bis zur 14. Minute. Exzitationen können nicht beobachtet werden.

Bei 31 Tieren wird die Dosis von 0,2 mg Alfentanil und 15 mg Etomidat angewandt:

Bei 19 Tieren wird eine ausreichende Schmerzausschaltung erzielt, wobei bei 15 Tieren Stellreflex, Fallreflex und Muskeltonus zum Erliegen kommen, während bei 4 Tieren auch alle anderen aufgeführten Reflexe nicht mehr auslösbar sind.

Bei 12 Tieren kommt es zu ungenügender Schmerzausschaltung.

Davon zeigen 3 Tiere keine Wirkung!

Bei 5 Ratten fällt lediglich der Stellreflex aus.

Bei 4 Ratten fallen zusätzlich zum Stellreflex auch Fallreflex und Muskeltonus aus.

Die chirurgische Toleranz beginnt in der Gruppe der Ratten mit genügender Schmerzausschaltung durchschnittlich in der 2,4. Minute und endet in der 18,5. Minute. Die Dauer der chirurgischen

Toleranz beträgt im Durchschnitt 16,1 Minuten. Die Nachschlafzeit dauert in dieser Gruppe durchschnittlich 45 Minuten an.

Die Atemfrequenz erreicht einen Tiefstand mit einem Durchschnitt von 67 Zügen zur 12. Minute.

In der Gruppe der Tiere mit 0,21 mg Alfentanil und 15 mg Etomidat kann keine Verbesserung der Ergebnisse hinsichtlich der chirurgischen Toleranz erzielt werden.

2 von 7 Tieren sterben in der 18. Minute. Bei einem Tier tritt außer einer leichten Sedation keine Wirkung ein. In den verbleibenden 4 Fällen dauert die chirurgische Toleranz 5 Minuten, wobei jeweils nur Stellreflex, Fallreflex und Muskeltonus ausbleiben, die übrigen Reflexe jedoch erhalten bleiben.

3.2.6.4. Ermittelte wirksame Mindestdosis:

Aufgrund der relativ einheitlichen Ergebnisse in der Gruppe der Tiere mit genügender Schmerzausschaltung und somit der gewünschten chirurgischen Toleranz unter der Dosis von 0,2 mg Alfentanil und 15 mg Etomidat i.p. erscheint es sinnvoll, die Untersuchungsreihe B (Kreislauf- und Atemparameter) mit dieser Dosis durchzuführen.

3.3. Untersuchungsreihe B

3.3.1. Versuchstiere - Versuchszeit

In der Untersuchungsreihe B werden die Kreislauf- und Atemparameter vor, während und nach der Narkose gemessen und ausgewertet. Es werden dazu 9 Wistar-Ratten vom Stamm ChBB Thomae verwendet. Die Ratten wiegen zwischen 400 und 600 g. Der Versuch erstreckt sich wie bei Untersuchungsreihe A über 90 min.

3.3.2. Versuchsvorbereitung

3 Std. vor Versuchsbeginn wird der Ratte unter Propanidid (Epontol^R, Fa. Bayer) - Kurznaarkose die A. femoralis freigelegt. Sodann wird in das Gefäß ein PVC-Venenkatheter der Fa. B. Braun Melungen (Record No. 1, Länge 25 cm, Durchmesser innen 0,5 mm, Durchmesser außen 1,0 mm) eingeführt: Der Katheter wird heparinisiert mit physiologischer NaCl-Lösung gefüllt, bevor er über die A. femoralis eingeführt und bis zur Aorta abdominalis vorgeschoben wird. Um ein Herausrutschen zu verhindern, wird er am Gefäß und an der Haut mit Nahtmaterial festgeknotet und das Katheterende auf dem Rücken festgeklebt. Während der drei Stunden bis zum Versuchsbeginn werden die Tiere im Makrolon-Einzelkäfig unter einen Infrarot-Wärmestrahler gesetzt. Außerdem werden die Tiere in dieser Zeit in einer ruhigen und dämmrigen Umge-

bung gehalten. Für die Messung der Wachwerte werden sie 30 Minuten vor Anästhesiebeginn in einer Kriechröhre fixiert und der Katheter außerhalb an den Druckaufnehmer adaptiert.

3.3.3. Medikamente und Dosierung

Entsprechend den Ergebnissen der Untersuchungsreihe A werden den Ratten der Untersuchungsreihe B 0,2 mg Alfentanil/kg KG und 15 mg Etomidat/kg KG intraperitoneal in 1:4 NaCl-Verdünnung injiziert. Dies entspricht einer Gesamtmenge von 2,08 ml.

3.3.4. Untersuchte Parameter, Meßmethoden und Meßzeitpunkte

* Herzfrequenz	HF	(1/min)
* Mittlerer arterieller Blutdruck	Pa mean	(mm Hg)
* Atemfrequenz	AF	(1/min)
* Wasserstoffionenkonzentration	pH a	(- log H ⁺)
* O ₂ -Partialdruck arteriell	Pa O ₂	(mm Hg)
* CO ₂ - Partialdruck arteriell	Pa CO ₂	(mm Hg)
* Hämoglobingehalt arteriell	Hb a	(g%)
* Oxyhämoglobingehalt arteriell	Hb O ₂	(%)
* Base - Excess arteriell	BEa	(mMol/l)
* Bikarbonat arteriell	HCO ₃ ⁻ a	(mMol/l)

3.3.4.1. Meßmethoden

Der mittlere Aortendruck wird über den arteriellen Katheter mittels eines Druckaufnehmers (GOULD STATHAM, PHYSIOLOGICAL PRESSURE TRANSDUCER P 23

ID, Fa. GOULD MEDICAL PRODUCTS DIVISION GmbH, Düsseldorf,) und Druckverstärkers (AO MOD. 261006 A-V PRESSURE MONITOR, AMERICAN OPTICAL CORPORATION, MEDICAL DIVISION, Bedford/Massachusetts) gemessen. Das dünne Katheterlumen führt zu einer Amplitudendämpfung, sodaß der wahre systolische und diastolische Blutdruck nicht gemessen werden kann. Trotz dieser Dämpfung kann eine Druckkurve mit gedämpften Maxima und Minima aufgezeichnet und daraus die Pulsfrequenz ausgezählt werden.

Die Atemfrequenz wird durch auszählen ermittelt.

Die Blutgase, der pH-Wert, der Base-Excess und das arterielle Bikarbonat werden jeweils aus der Menge von 0,5 ml (entnommen mit einer heparinisierten 2 ml-Einmal-Spritze) am Blutgasanalysator bestimmt (MICRO AUTOCAL pH/BLOOD GAS ANALYSER 613; INSTRUMENTATION LABORATORY, Bornheim)

Hämoglobin- und Oxyhämoglobingehalt werden aus derselben Blutprobe ermittelt (CO-Oximeter Mod. 282, INSTRUMENTATION LABORATORY)

3.3.4.2. Meßzeitpunkte

Bei 9 Tieren dieser Untersuchungsreihe wird 5 Minuten vor der Injektion des A/E-Gemisches der WW aller Parameter gemessen. Die erste Blutentnahme wird zur 5. Minute p.i. genommen. Der zweite Meßpunkt liegt bei der 15. Minute p.i.. Die folgenden Meßzeitpunkte liegen bei der 20., 30., 40., 60. und 90. Minute.

3.3.5. Statistische Auswertung

Da der Zeitraum von der 5. bis zur 15. Minute bei allen Tieren, wie bereits im klinischen Versuch ermittelt, eine ausreichende Narkosetiefe aufweist, wird diese Zeitspanne zur CT-Phase zusammengefaßt. Der 20 Minuten-Wert wird im statistischen Vergleich der Phasen nicht berücksichtigt, weil die Versuchstiere eine Streuung der Beginns der Aufwachzeit ab der 15. bis kurz vor der 30. Minute aufweisen. Daher wird dieser Zeitraum in der Graphik als 'Grauzone' gekennzeichnet. Die Meßzeitpunkte der 30., 40., 60. und 90. Minute werden zur postnarkotischen Phase (PNP) zusammengezogen und ausgewertet.

Zu jedem Meßzeitpunkt und jeder Phase werden die Zahl der Tiere (n), der Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SE) berechnet. Signifikanzen gegenüber dem WW und innerhalb der Phasen, wie auch Signifikanzen der Phasen zu einzelnen Meßzeitpunkten werden mit dem Friedmann-Test errechnet und in der Beschreibung wie auch in den Graphiken angeführt. In den Tabellen werden sie wegen der besseren Übersichtlichkeit nicht gekennzeichnet.

3.3.6. Ergebnisse Untersuchungsreihe B

3.3.6.1. Kreislaufparameter

Herzfrequenz (l/min)

Nach der Narkoseeinleitung steigt die HF vom WW mit 340,9 ($\pm$ 9,0) Schlägen/Minute über den 5 Minuten-Wert mit 378,9 ($\pm$ 17,9) Schlägen/Minute. Weiterhin sinkt die HF leicht ab über den 20 Minuten-Wert mit 373,2 ($\pm$ 14,6) Schlägen/Minute auf den 30-Minuten-Wert mit 354,9 ($\pm$ 17,6) Schlägen/Minute, um dann stetig anzusteigen über den 40-Minuten-Wert mit 370,1 ($\pm$ 17,6) Schlägen/Minute, den 60-Minuten-Wert mit 387,8 ($\pm$ 13,0) Schlägen/Minute bis zum 90-Minuten-Wert mit 398,2 ($\pm$ 9,4) Schlägen/Minute.

Weder der CT-Phasenwert mit 377,2 ($\pm$ 16,6) Schlägen/Minute noch der PNP-Wert mit 377,8 ($\pm$ 012,8) Schlägen/Minute zeigen signifikante Abweichungen vom WW.

Mittlerer Aortendruck mm Hg

Der mittlere Aortendruck fällt von einem WW mit 107,22 ($\pm$ 4,90) mm Hg auf den 5-Minuten-Wert mit 92,78 ($\pm$ 12,85) mm Hg, um auf den 15-Minuten-Wert von 97,67 ($\pm$ 9,13) mm Hg anzusteigen. Über den 20-Minuten-Wert mit 92,33 ($\pm$ 4,53) mm Hg fällt er ab zum 30-Minuten-Wert mit 91,89 ($\pm$ 5,21) mm Hg. Der

40-Minuten-Wert zeigt einen leichten Anstieg auf 93,63 ($\pm$ 5,40) mm Hg, ebenso der 60-Minuten-Wert mit 94,44 ($\pm$ 6,89) mm Hg. Der 90-Minuten-Wert zeigt einen Abfall auf 92,77 ($\pm$ 7,88) mm Hg .

Der CT-Phasenwert mit 95,2 ($\pm$ 10,6) mm Hg ist zum WW signifikant erniedrigt während der PNP-Wert mit 93,5 ($\pm$ 5,9) mm Hg keine signifikanten Abweichungen zeigt.

3.3.6.2. Atemparameter, Säure-Basen-Haushalt

Atemfrequenz (l/min)

Der WW liegt bei 108,7 ($\pm$ 2,1) Atemzügen/min. Die AF fällt ab auf den 5-Minuten-Wert mit 89,1 ($\pm$ 5,8) Atemzügen/min und weiter auf den 15-Minuten-Wert mit 80,4 ($\pm$ 4,2) Atemzügen/min. Der 20-Minuten-Wert mit 76,6 ($\pm$ 6,5) Atemzügen/min ist der tiefste Punkt der Verlaufskurve. Danach steigt die AF wieder an und zwar auf den 30 -Minuten-Wert mit 86,4 ($\pm$ 2,5) Atemzügen/min, den 40-Minuten-Wert mit 87,8 ($\pm$ 3,1) Atemzügen/min und dem 60-Minuten-Wert mit 90,2 ($\pm$ 2,9) Atemzügen/min. Der 90-Minuten-Wert liegt bei 90,0 ($\pm$ 2,8) Atemzügen/min.

Der CT-Phasenwert mit 84,8 ($\pm$ 3,9) Atemzügen/min, wie auch der PNP-Wert mit 88,6 ($\pm$ 2,5) Atemzügen/min sind im Vergleich zum WW signifikant erniedrigt. Ebenso ist der 20-Minuten-Wert mit 76,5

(+ 6,5) Atemzügen/min gegenüber dem WW signifikant erniedrigt.

pH-Wert ($-\log H^+$)

Vom WW mit 7,423 (+ 0,014) fällt er auf den 5-Minuten-Wert mit 7,292 (+ 0,032), den tiefsten Stand in der Verlaufskurve. Der 15-Minuten-Wert zeigt mit 7,334 (+ 0,027) einen Anstieg, der sich fortsetzt über den 20-Minuten-Wert mit 7,340 (+ 0,023) zum 30-Minuten-Wert mit 7,353 (+ 0,015). Nach einem leichten Absinken des 40-Minuten-Wertes mit 7,345 (+ 0,011) steigt er an auf den 60-Minuten-Wert mit 7,375 (+ 0,015) und schließlich auf den 90-Minuten-Wert mit 7,399 (+ 0,021).

Der CT-Phasenwert mit 7,313 (+ 0,030) ist zum WW signifikant erniedrigt. Der PNP-Wert mit 7,367 (+ 0,011) zeigt keine signifikanten Veränderungen.

arterieller Sauerstoffpartialdruck (mm Hg)

Von einem WW mit 81,22 (+ 2,29) mm Hg fällt er nach der Narkoseeinleitung auf den 5-Minuten-Wert mit 64,00 (+ 4,29) mm Hg, um dann wieder stetig anzusteigen. Der 15-Minuten-Wert liegt bei 70,56 (+ 3,25) mm Hg. Der 20-Minuten-Wert liegt bei 72,44 (+ 3,67) mm Hg, der 30-Minuten-Wert bei 76,67 (+ 3,48) mm Hg, der 40-Minuten-Wert bei 78,44 (+ 2,80) mm Hg. Vom 60-Minuten-

Wert mit 80,38 ($\pm$ 4,08) mm Hg steigt die Kurve auf den 90-Minuten-Wert mit 80,50 ($\pm$ 4,02) mm Hg. Der CT-Wert ist zum WW signifikant erniedrigt. Der PNP-Wert ist sowohl zum CT-Phasenwert als auch zum 20-Minuten-Wert signifikant erhöht.

arterieller Kohlendioxidpartialdruck arteriell (mm Hg)

Vom WW mit 36,03 ($\pm$ 1,40) mm Hg steigt er auf den 5-Minuten-Wert mit 42,77 ($\pm$ 2,45) mm Hg, den höchsten Punkt der Verlaufskurve. Nach einem Absinken des 5-Min.-Wertes auf 41,40 ($\pm$ 1,97) mm Hg zeigt der 20-Minuten-Wert mit 41,93 ($\pm$ 2,18) mm Hg eine signifikante Erhöhung zum WW. Der 30-Minuten-Wert fällt auf 41,26 ($\pm$ 2,33) mm Hg ab, um nach einem Anstieg des 40 -Minuten-Wertes mit 42,48 ($\pm$ 2,76) mm Hg wieder abzufallen auf den 60 Minuten-Wert mit 38,62 ($\pm$ 2,96) mm Hg und den 90-Minuten-Wert mit 38,57 ($\pm$ 3,80) mm Hg.

Der CT-Phasenwert mit 42,08 ($\pm$ 2,18) mm Hg, ebenso der 20-Minuten-Wert mit 41,93 ($\pm$ 2,18) mm Hg sind zum WW signifikant erhöht, während der PNP-Wert mit 40,25 ($\pm$ 2,60) mm Hg keine signifikanten Abweichungen zeigt.

Hämoglobingehalt arteriell (g%)

Von einem WW mit 12,81 ($\pm$ 0,28) g% sinkt er zum 5-Minuten-Wert mit 12,09 ($\pm$ 0,44) g%, weiter zum 15-Minuten-Wert mit 11,07 ($\pm$ 0,42) g%. Der 20-Minuten-Wert liegt bei 11,50 ($\pm$ 0,60) g%, der 30-Minuten-

Wert beträgt 11,33 ($\pm$ 0,50) g%. Nach einem geringen Anstieg des 40-Minuten-Wertes mit 11,39 ($\pm$ 0,29) g% sinkt der HB wiederum ab auf den 60 -Minuten-Wert mit 11,20 ($\pm$ 0,37) g%, um dann zum 90 Minuten-Wert anzusteigen auf 11,81 ($\pm$ 0,35) g%.

Weder der CT-Phasenwert noch der PNP-Wert zeigen signifikante Abweichungen.

Oxyhämoglobingehalt arteriell %

Vom WW mit 90,27 ($\pm$ 0,98) % sinkt er auf den 5-Minuten-Wert mit 79,81 ($\pm$ 3,74) %, um dann wieder anzusteigen auf den 15 -Minuten-Wert mit 83,09 ($\pm$ 3,95) %. Der 20-Minuten-Wert liegt etwas tiefer, nämlich bei 82,84 ($\pm$ 3,08) %. Von da an nimmt er stetig zu. Der 30-Minuten-Wert liegt bei 86,10 ($\pm$ 2,78) %, der 40-Minuten-Wert bei 86,66 ($\pm$ 2,46) %. Nach dem 60-Minuten-Wert mit 88,03 ($\pm$ 2,61) % fällt er wieder leicht ab zum 90-Minuten-Wert mit 87,40 ($\pm$ 2,56) %.

Sowohl der CT-Phasenwert mit 81,45 ($\pm$ 3,82) % als auch der 20-Minuten-Wert mit 82,84 ($\pm$ 3,08) % sind im Vergleich zum WW mit 90,27 ($\pm$ 0,98) % signifikant erniedrigt. Der PNP-Wert zeigt keine signifikanten Veränderungen.

Base - Excess arteriell (mMol/l)

Von einem WW mit -0,96 ($\pm$ 0,76) mMol/l fällt er auf den 5-Minuten-Wert mit -5,83 ($\pm$ 1,60) mMol/l . Der

15-Minuten-Wert liegt bereits wieder bei $-4,01$ ($\pm 1,40$) mMol/l . Ein weiterer Anstieg erfolgt über den 20 -Minuten-Wert mit $-3,20$ ($\pm 1,34$) mMol/l, den 30 -Minuten-Wert mit $-2,68$ ($\pm 0,83$) mMol/l bis zum 40 -Minuten-Wert mit $-2,71$ ($\pm 0,76$) mMol/l. Vom 60-Minuten-Wert mit $-2,50$ ($\pm 0,84$) mMol/l steigt er schließlich auf einen 90 -Minuten-Wert mit $-1,30$ ($\pm 0,75$) mMol/l.

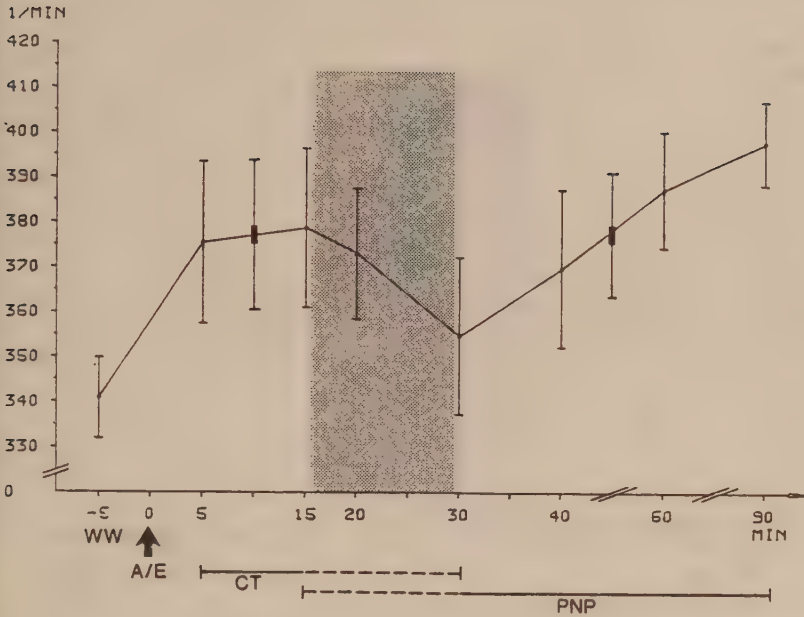
Gegenüber dem WW mit $-0,96$ ($\pm 0,76$) mMol/l ist der CT-Phasenwert mit $-4,92$ ($\pm 1,48$) mMol/l signifikant erniedrigt, während die übrigen Werte keine Signifikanzen aufweisen.

Bikarbonat arteriell (mMol/l)

Ausgehend vom WW mit $22,26$ ($\pm 0,71$) mMol/l sinkt das Bikarbonat nach der Narkoseeinleitung auf den 5-Minuten-Wert mit $19,56$ ($\pm 1,23$) mMol/l, um danach wieder anzusteigen über den 15-Minuten-Wert mit $20,80$ ($\pm 1,07$) mMol/l, den 20-Minuten-Wert mit $21,56$ ($\pm 1,18$) mMol/l, den 30-Minuten-Wert mit $21,92$ ($\pm 0,95$) mMol/l bis zum 40-Minuten-Wert mit $22,03$ ($\pm 1,00$) mMol/l. Nach einem Absinken des 60-Minuten-Wertes mit $21,39$ ($\pm 1,05$) mMol/l steigt das Bikarbonat schließlich wieder auf den 90-Minuten-Wert mit $22,19$ ($\pm 1,05$) mMol/l.

Gegenüber dem CT-Phasenwert mit $20,18$ ($\pm 1,13$) mMol/l ist der 20 -Minuten-Wert signifikant erhöht, während die übrigen Werte keine signifikanten Abweichungen zeigen.

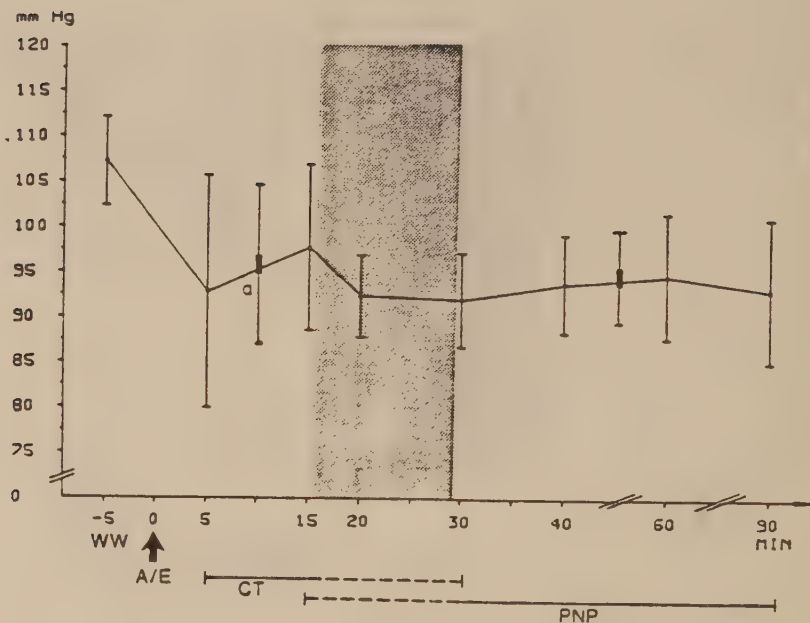
HERZFREQUENZ



-  Phasenmittelwert
- a Signifikanz zum Wachwert
- b Signifikanz zum CT-Phasenwert
- c Signifikanz zum 20-Minuten-Wert
- WW Wachwert
-  Injektionszeitpunkt des
- A/E Alfentanil/Etomidat-Gemisches
- CT Phase der chirurgischen Toleranz
- PNP Postnarkotische Phase
-  Streuung der Endzeitpunkte der CT-Phase

n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
$\bar{x}$	349,9	375,6	376,9	377,2	373,2	354,9	370,1	387,8	398,2	377,8
SD	27,9	54,0	53,0	49,9	43,8	52,8	53,0	40,0	28,2	38,7
SE	9,0	18,0	17,7	16,6	14,6	17,6	17,6	13,0	9,4	12,8
t (min.)	WW	5	15	CT	20	30	40	60	90	PNP

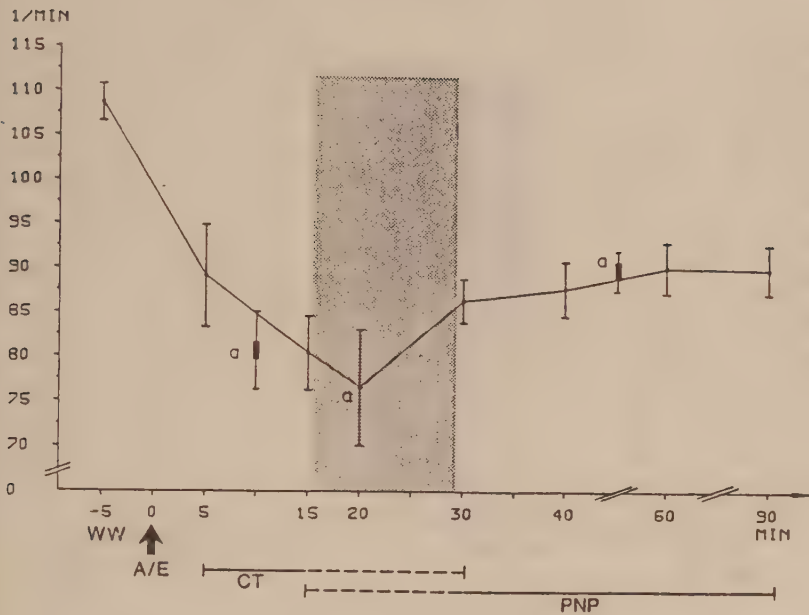
MITTLERER AORTENDRUCK



- Phasenmittelwert
- a Signifikanz zum Wachwert
- b Signifikanz zum CT-Phasenwert
- c Signifikanz zum 20-Minuten-Wert
- WW Wachwert
- ↑ Injektionszeitpunkt des
- A/E Alfentanil/Etomidat-Gemisches
- CT Phase der chirurgischen Toleranz
- PNP Postnarkotische Phase
- Streuung der Endzeitpunkte der CT-Phase

n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
$\bar{x}$	107,22	92,78	97,67	95,2	92,33	91,89	93,93	94,44	92,77	93,5
SD	14,72	38,54	27,39	31,9	13,59	15,64	15,28	20,69	23,64	17,8
SE	4,90	12,85	9,13	10,6	4,53	5,21	5,4	6,89	7,88	5,9
t (min)	WW	5	15	CT	20	30	40	60	90	PNP

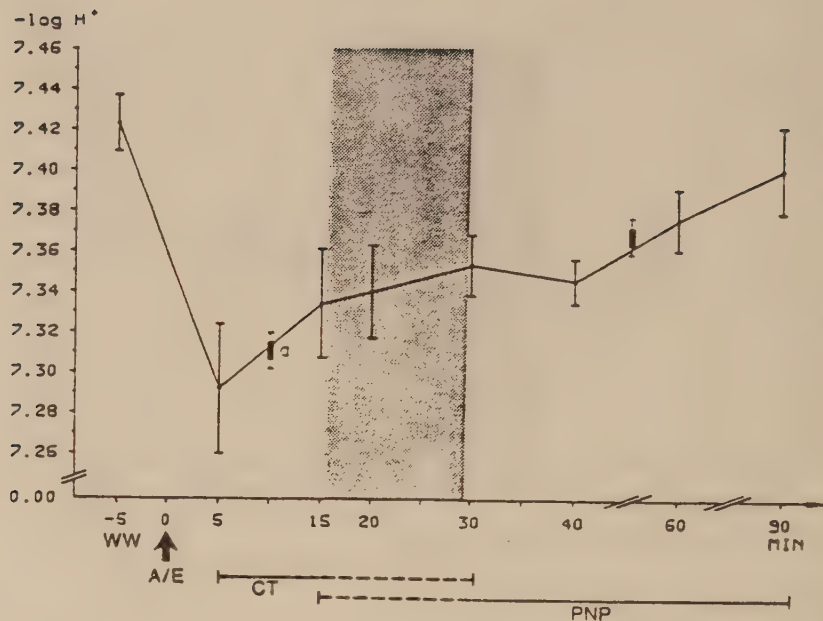
ATEMFREQUENZ



- Phasenmittelwert
 a Signifikanz zum Wachwert
 b Signifikanz zum CT-Phasenwert
 c Signifikanz zum 20-Minuten-Wert
 WW Wachwert
 ↑ Injektionszeitpunkt des
 A/E Alfentanil/Etomidat-Gemisches
 CT Phase der chirurgischen Toleranz
 PNP Postnarkotische Phase
 Streuung der Endzeitpunkte der CT-Phase

n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
$\bar{x}$	108,7	89,1	80,4	84,8	76,6	86,4	87,8	90,2	90,0	86,6
SD	6,2	17,4	12,6	11,6	19,5	7,5	9,4	8,8	8,5	7,6
SE	2,1	5,8	4,2	3,9	6,5	2,5	3,1	2,9	2,8	2,5
t (min)	WW	5	15	CT	20	30	40	60	90	PNP

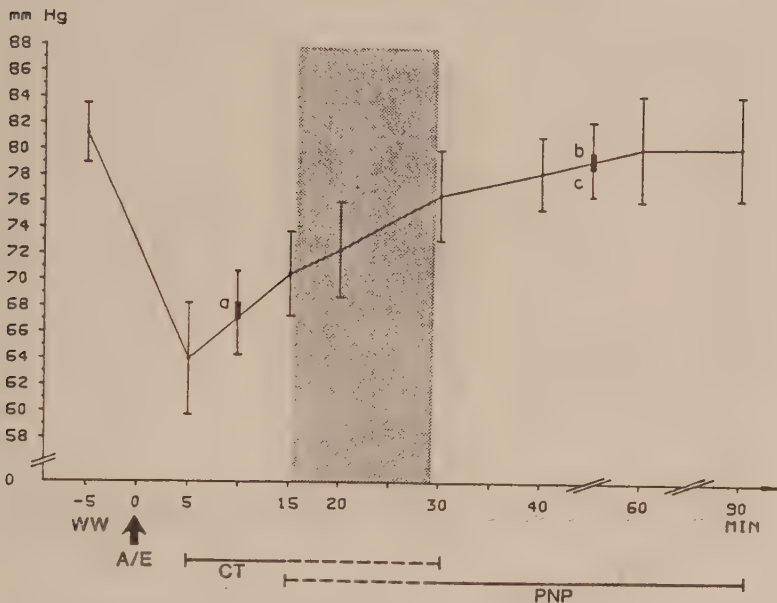
pH-WERT



- Phasenmittelwert
- a Signifikanz zum Wachwert
- b Signifikanz zum CT-Phasenwert
- c Signifikanz zum 20-Minuten-Wert
- WW Wachwert
- Injektionszeitpunkt des
- A/E Alfentanil/Etomidat-Gemisches
- CT Phase der chirurgischen Toleranz
- PNP Postnarkotische Phase
- Streuung der Endzeitpunkte der CT-Phase

n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
$\bar{x}$	7,423	7,292	7,334	7,313	7,340	7,353	7,345	7,375	7,399	7,367
SD	0,041	0,097	0,082	0,089	0,070	0,046	0,034	0,042	0,059	0,034
SE	0,014	0,032	0,027	0,030	0,023	0,015	0,011	0,015	0,021	0,011
t (min)	WW	5	15	CT	20	30	40	60	90	PNP

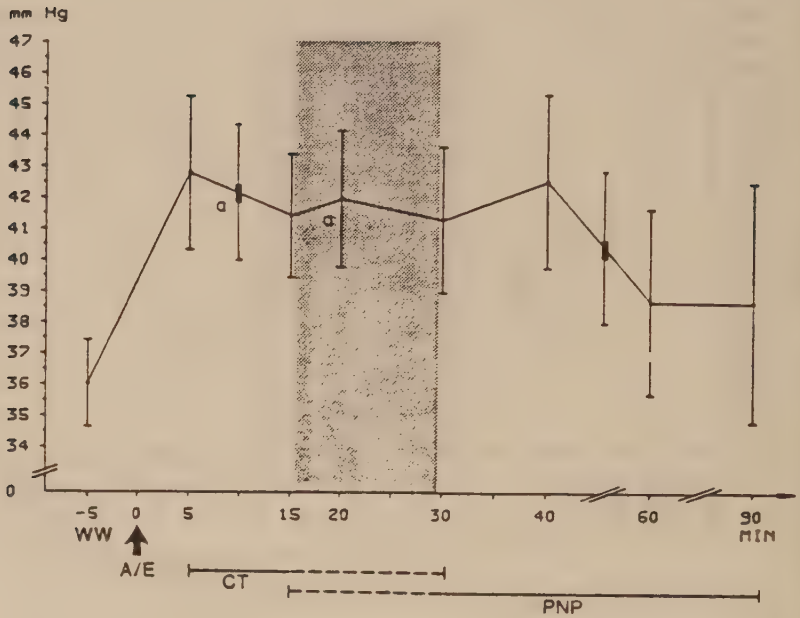
O₂-PARTIALDRUCK ARTERIELL



-  Phasenmittelwert
- a Signifikanz zum Wachwert
- b Signifikanz zum CT-Phasenwert
- c Signifikanz zum 20-Minuten-Wert
- WW Wachwert
-  Injektionszeitpunkt des
- A/E Alfentanil/Etomidat-Gemisches
- CT Phase der chirurgischen Toleranz
- PNP Postnarkotische Phase
-  Streuung der Endzeitpunkte der CT-Phase

n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
$\bar{x}$	81,22	64,00	70,56	67,28	72,44	76,67	78,44	80,38	80,50	79,19
SD	6,87	12,87	9,76	10,51	11,01	10,44	8,40	11,55	11,38	8,79
SE	2,29	4,29	3,25	3,5	3,67	3,48	2,80	4,08	4,02	2,93
t (min)	WW	5	15	CT	20	30	40	60	90	PNP

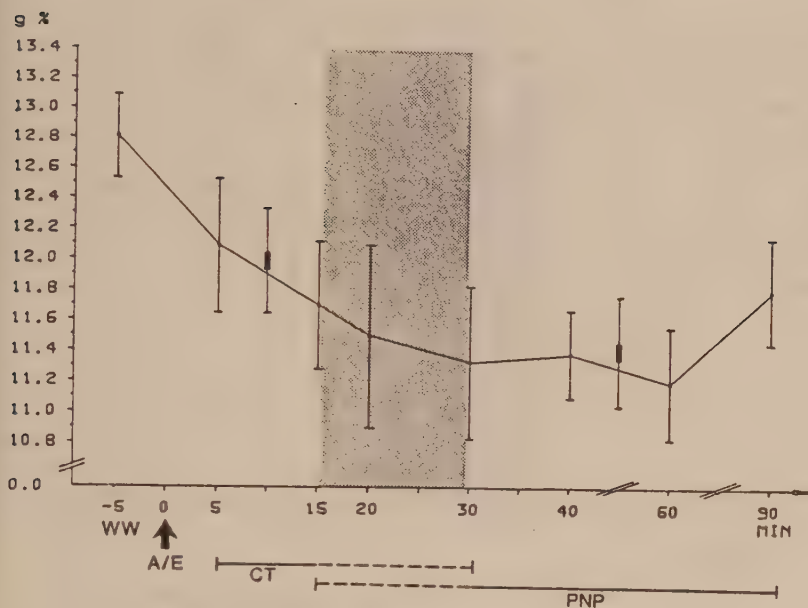
CO₂-PARTIALDRUCK ARTERIELL



- Phasermittelwert
- a Signifikanz zum Wachwert
- b Signifikanz zum CT-Phasenwert
- c Signifikanz zum 20-Minuten-Wert
- WW Wachwert
- ↑ Injektionszeitpunkt des
- A/E Alfentanil/Etomidat-Gemisches
- CT Phase der chirurgischen Toleranz
- PNP Postnarkotische Phase
- Streuung der Endzeitpunkte der CT-Phase

n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
$\bar{x}$	36,03	42,77	41,40	42,08	41,93	41,26	42,48	38,62	38,57	40,25
SD	4,19	7,35	5,92	6,54	6,53	6,99	8,27	8,38	10,76	7,78
SE	1,4	2,45	1,97	2,18	2,18	2,33	2,76	2,96	3,80	2,60
t (min)	WW	5	15	CT	20	30	40	60	90	PNP

HAEMOGLOBIN ARTERIELL



Phasenmittelwert

a

Signifikanz zum Wachwert

b

Signifikanz zum CT-Phasenwert

c

Signifikanz zum 20-Minuten-Wert

WW

Wachwert



Injektionszeitpunkt des

A/E

Alfentanil/Etomidat-Gemisches

CT

Phase der chirurgischen Toleranz

PNP

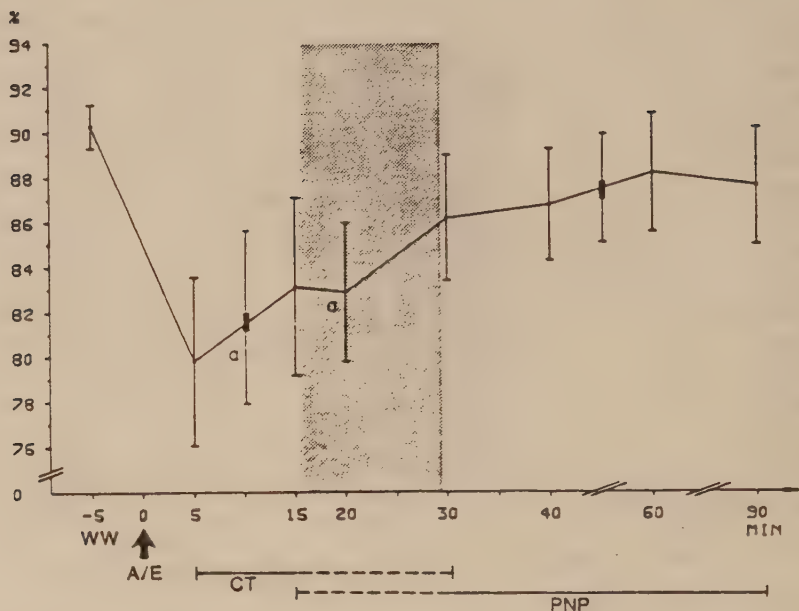
Postnarkotische Phase



Streuung der Endzeitpunkte der CT-Phase

n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
$\bar{x}$	12,81	12,09	11,70	11,89	11,50	11,33	11,39	11,20	11,81	11,43
SD	0,73	1,16	1,12	1,13	1,60	1,33	0,77	0,99	0,92	0,87
SE	0,28	0,44	0,42	0,43	0,60	0,50	0,29	0,37	0,35	0,33
t (min)	WW	5	15	CT	20	30	40	60	90	PNP

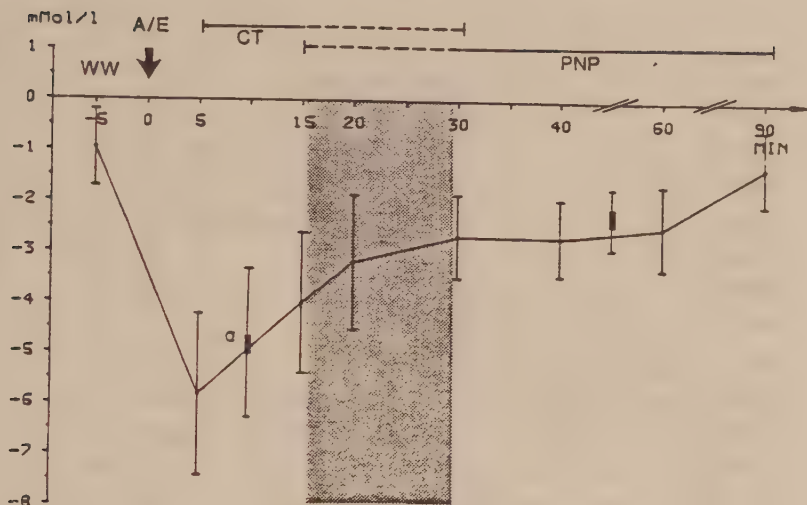
OXYHAEMOGLOBIN ARTERIELL



- Phasermittelwert
- a Signifikanz zum Wachwert
- b Signifikanz zum CT-Phasenwert
- c Signifikanz zum 20-Minuten-Wert
- WW Wachwert
- ↑ Injektionszeitpunkt des
- A/E Alfentanil/Etomidat-Gemisches
- CT Phase der chirurgischen Toleranz
- PNP Postnarkotische Phase
- Streuung der Endzeitpunkte der CT-Phase

n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
$\bar{x}$	90,27	79,81	83,09	81,45	82,84	86,10	86,66	88,03	87,40	97,05
SD	2,60	9,91	10,46	10,11	8,16	7,36	6,52	6,90	6,77	6,16
SE	0,98	3,74	3,95	3,82	3,08	2,27	2,46	2,61	2,56	2,33
t (min)	WW	5	15	CT	20	30	40	60	90	PNP

BASE-EXCESS ARTERIELL



Phasermittelwert

a

Signifikanz zum Wachwert

b

Signifikanz zum CT-Phasenwert

c

Signifikanz zum 20-Minuten-Wert

WW

Wachwert



Injektionszeitpunkt des

A/E

Alfentanil/Etomidat-Gemisches

CT

Phase der chirurgischen Toleranz

PNP

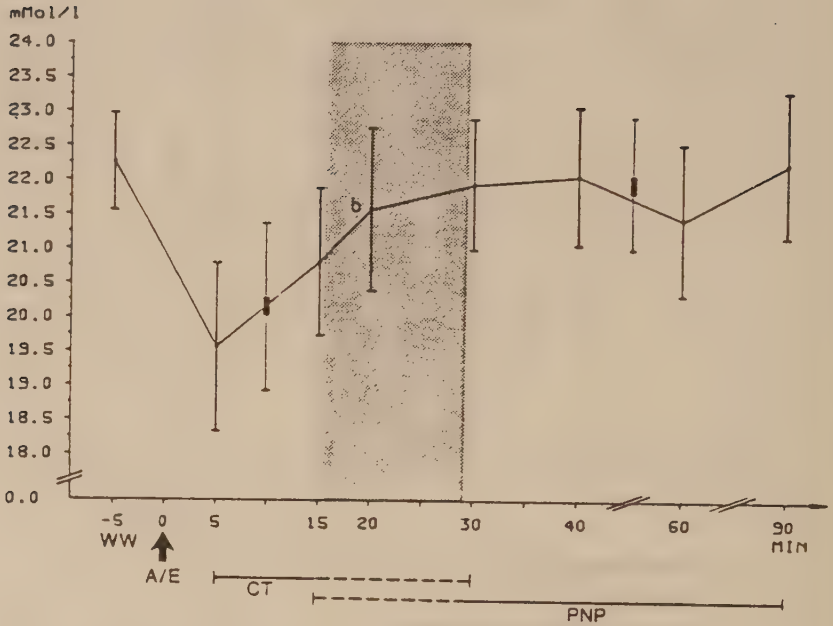
Postnarkotische Phase



Streuung der Endzeitpunkte der CT-Phase

n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
$\bar{x}$	-0,96	-5,83	-4,01	-4,92	-3,20	-2,68	-2,71	-2,50	-1,30	-2,33
SD	2,29	4,81	4,19	4,44	4,01	2,48	2,27	2,36	2,11	1,96
SE	0,76	1,6	1,4	1,48	1,34	0,83	0,76	0,84	0,75	0,65
t (min)	WW	5	15	CT	20	30	40	60	90	PNP

BIKARBONAT ARTERIELL



Phasermittelwert

a

Signifikanz zum Wachwert

b

Signifikanz zum CT-Phasenwert

c

Signifikanz zum 20-Minuten-Wert

WW

Wachwert



Injektionszeitpunkt des

A/E

Alfentanil/Etomidat-Gemisches

CT

Phase der chirurgischen Toleranz

PNP

Postnarkotische Phase



Streuung der Endzeitpunkte der CT-Phase

n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
$\bar{x}$	22,26	19,56	20,80	20,18	21,56	21,92	22,03	21,39	22,19	21,87
SD	2,13	3,69	3,21	3,40	3,55	2,85	2,99	3,08	2,98	2,17
SE	9,71	1,23	1,07	1,13	1,18	0,85	1,00	1,09	1,05	0,9
t (min) WW	5	15	CT	20	30	40	60	90	PNP	

4. DISKUSSION

Versuchsaufbau, Zahl der Versuchsgruppen

Zuerst soll auf den Aufbau des Versuchsmodells eingegangen werden. Zur Ermittlung der geringsten wirksamen Dosis sind in der Untersuchungsreihe A drei Versuchsgruppen nötig, da sich in der 1. Gruppe mit i.m. Applikation wie auch in der 2. Gruppe bei i.m. Gabe des verdünnten A/E Gemisches keine chirurgische Toleranz erreichen läßt. Aus diesem Grunde wird in Gruppe 3 statt der i.m. Applikation die i.p. Injektion des verdünnten A/E-Gemisches zur Anwendung gebracht. Die Ursache für die ausbleibende Wirkung hinsichtlich einer chirurgischen Toleranz dürfte in der verlangsamten Resorption aus der Muskulatur bei gleichzeitiger rascher Metabolisierung liegen. Darauf soll später noch näher eingegangen werden. Entsprechend diesen Erkenntnissen werden auch die Atem- und Kreislaufparameter in der labordiagnostischen Untersuchungsreihe unter i.p. Applikation ermittelt.

Zahl der Versuchstiere

Die Zahl der zur Dosisermittlung verwendeten Tiere wird aus tierschützerischen Gründen so gering wie möglich gehalten. Daraus erklärt sich bei manchen Dosisgruppen, warum nur an drei bis fünf Tieren

das Anästhetikum auf die Erzielung einer chirurgischen Toleranz untersucht wird, nachdem sich anhand der erhaltenbleibenden Reflexe keine Analgesie einstellt. Lediglich in Versuchsgruppe 3 gelangen bei der Dosis von 0,2 mg Alfentanil plus 15 mg Etomidat/kg KG 31 Ratten zur Anwendung, da sich diese Dosis als brauchbar erweist.

Meßzeitpunkte

Die Meßzeitpunkte für die Ermittlung der Kreislauf- und Atemparameter ergeben sich aus der Beobachtung der Reflexaktivität der Tiere im klinischen Untersuchungsteil. Spätestens in der 5. Minute p.i. haben alle Tiere das Stadium der chirurgischen Toleranz erreicht, welche bis mindestens zur 15. Minute andauert. Da bei jedem Meßzeitpunkt eine Menge von 0,5 ml Blut zur Blutgasanalyse nötig ist, wird, um Blut zu sparen, zum 10-Minuten-Zeitpunkt, also während einer sicheren chirurgischen Toleranz kein Blut entnommen. Der nächste Meßzeitpunkt liegt in der 15. Minute, einem Zeitpunkt, bei dem die chirurgische Toleranz allmählich nachläßt.

Applikationsform:

Die i.m. Applikation erbringt, wie oben schon erwähnt, in keiner der erprobten Dosierungen eine chirurgische Toleranz. In 90 % aller Fälle kommen die Tiere über das Exzitationsstadium nicht hinaus. Selbst Dosiserhöhungen auf 0,175 bzw. 0,2 mg Alfentanil erbringen keine chirurgische Toleranz. Hier jedoch kommt es trotz fehlender chirurgischer

Toleranz zu einer Sedationsdauer von fast 100 Minuten, einem Absinken der Atemfrequenz auf 50 - 60 Zügen/Minute und einer deutlichen Zyanose. In drei Fällen kommt es zu Apnoe und Tod ohne vorausgehende chirurgische Toleranz. Die Anflutungszeit bei i.m. Applikation, sowohl bei unverdünntem als auch bei verdünntem Gemisch (1:4) ist offensichtlich zu lange, sodaß es noch vor einer gewünschten Wirkung metabolisiert und eine zur chirurgischen Toleranz nötige Plasmakonzentration nicht erreicht wird. Diese Beobachtung kann Scholz (89) bei der i.m. Applikation einer Carfentanyl-/Etomidat-Kombination nicht machen. Sie erreicht mit Carfentanyl und der gleichen Etomidatmenge wie in der eigenen Untersuchung mit i.m. Applikation eine brauchbare Analgesie.

Ein wesentlich besseres Ergebnis hinsichtlich Schmerzausschaltung und Wirkungsdauer erbringt die i.p. Applikation. Hier findet offenbar eine schnellere Anflutung statt, wodurch der für die gewünschte chirurgische Toleranz erforderliche Blutspiegel erreicht wird. Die chirurgische Toleranz setzt durchschnittlich nach 2,4 Minuten ein und endet nach 18,5 Minuten.

In einer Vergleichsstudie am Meerschweinchen kommt Pfeuffer (79) zu entsprechenden Ergebnissen. Auch er erreicht bei keiner Dosierung von Alfentanil unter i.m. Applikation eine chirurgische Toleranz. Mit einer i.p. applizierten Menge von 0,15 mg/kg KG Alfentanil und 20 mg/kg KG Etomidat erreicht er eine chirurgische Toleranz von 19,5 Minuten.

Aufgrund der oben geschilderten Schwierigkeiten bei der i.m. Applikation werden in den anderen Gruppen alle klinischen und labordiagnostischen Parameter mit der i.p. injizierten Kombination von Alfentanil/Etomidat, auf 1:4 verdünnt mit physiologischer NaCl, ermittelt. Bei 0,2 mg Alfentanil

und 15 mg Etomidat/kg KG erreicht man eine chirurgische Toleranz von durchschnittlich 16 Minuten. Die postnarkotische Phase dauert im Durchschnitt bis zur 45. Minute.

Klinischer Verlauf der Anästhesie

Die chirurgische Toleranz wird im Mittel bei 2,4 Minuten p.i. erreicht. Zwischen der 1. und 2. Minute p.i. schwinden Stellreflex, Fallreflex und Muskeltonus. Der Zwischenzehenreflex und Cornealreflex bleiben während der chirurgischen Toleranz erhalten. Bei vier von 19 Tieren fallen auch der Zwischenzehenreflex und der Cornealreflex aus, ohne jedoch vom klinischen Bild her in die Nähe des Asphyxiestadiums zu kommen. In der Literatur wird beschrieben, daß beim Nager aufgrund seiner hohen Reflexaktivität eine Reflexlosigkeit eine zu tiefe Narkose bedeutet, zumal die Spanne zwischen Reflexfreiheit und Atemlähmung sehr eng ist (23,80,99,102). Dies deckt sich mit den eigenen Beobachtungen. Von 31 Tieren, die mit 0,2 mg Alfentanil auf eine genügende chirurgische Toleranz untersucht werden, zeigen 12 Tiere keine ausreichende Schmerzausschaltung, was 39 % entspricht. Drei davon zeigen gar keine Wirkung, bei fünf Ratten fällt lediglich der Stellreflex aus, bei vier Ratten zusätzlich auch Fallreflex und Muskeltonus. Der Ausfall dieser Reflexe erfolgt wesentlich später als zu dem Zeitpunkt, in dem die chirurgische Toleranz zu erwarten wäre. Die Wirkungslosigkeit hinsichtlich der chirurgischen Toleranz bei 39 % der getesteten Tiere dürfte an einer Fehlinjektion des Alfentanil/Etomidat-Gemisches den Darm oder die Blase liegen (65). Auch von Pfeuffer (79) wird dieses Phänomen beschrie-

ben. Bei seinen Untersuchungen am Meerschweinchen erreicht auch er nur eine Wirkung bei 60 % der Tiere mit der i.p. applizierten Alfentanil/Etomidat-Anästhesie.

Kreislaufparameter

Der mittlere Aortendruck fällt zum CT-Phasenwert hin ab, um dann auf etwa gleichem Niveau bis zum Ende der postnarkotischen Phase zu bleiben.

Die Herzfrequenz als klinischer Kreislaufparameter steigt zur 5. Minute, bleibt während der chirurgischen Toleranz auf einem etwa gleichen Niveau, um in der postnarkotischen Phase stetig anzusteigen. Dies erfolgt aus kompensatorischen Gründen, um die Blutdrucksenkung auszugleichen. Es könnte sich auch um einen Kompensationsmechanismus für eine von Kettler et al. (57) beim Menschen unter Alfentanil/Etomidat-Anästhesie beobachtete Vasodilatation und Gefäßwiderstandsabnahme handeln.

Eine Herzfrequenz-Steigerung sowie Aortendruck-Abfall nach Narkoseeinleitung bestätigt auch Pfeuffer (79) beim Meerschweinchen, sowie Scholz (89) bei der Ratte unter Carfentanyl/Etomidat. Bei Kaninchen und Hund hingegen werden nach i.v. Narkoseeinleitung sinkende Herzfrequenzen beobachtet (5,94).

Ebenso wie bei Kaninchen und Hund (5,94) beschreibt Kandlbinder (55) in seinen Untersuchungen einer i.v. Alfentanil/Etomidat-Anästhesie bei der Ratte einen Abfall der Herzfrequenz.

Da Pfeuffer (79) und Scholz (89) i.p. bzw. i.m. injizieren und dort wie in der vorliegenden Untersuchung die Herzfrequenz ansteigt, liegt ein Zusammenhang zwischen Applikationsart und Herzfrequenz nahe. Ein Grund für das Ansteigen der Herz-

frequenz nach i.m. und i.p. Applikation dürfte wohl in der wesentlich höheren Schmerzhaftigkeit dieser Injektionsart liegen als sie eine gut durchgeführte i.v. Injektion mit sich bringt.

Atemparameter und Säure-Basen-Haushalt

Mit einem signifikanten Absinken der Atemfrequenz sowohl im CT-Wert als auch in der postnarkotischen Phase gegenüber dem Wachwert korrespondieren ein ebenso starkes Absinken des Sauerstoffpartialdruckes und ein Anstieg des Kohlendioxydpartialdruckes. Die signifikante Abnahme der Atemfrequenz dürfte der atemdepressiven Eigenschaft des Morphinderivates Alfentanil zuzuschreiben sein, obgleich von Reneman et al. (82) auch auf Etomidat allein Atemfrequenzabnahmen beschrieben werden. Eine potenzierende Wirkung beider Anästhetika in Kombination kann nicht ausgeschlossen werden. Entsprechend dieser miteinander korrespondierenden Parameter fällt auch der pH zum CT-Phasenwert signifikant ab, um wie die drei oben genannten Parameter (Atemfrequenz, Sauerstoffpartialdruck, Kohlendioxydpartialdruck) zur 90. Minute wieder den Wachwert zu erreichen. Dieser Verlauf spricht für voll reversible Auswirkungen der untersuchten Anästhesiemethode hinsichtlich Atmung und Kreislauf. Der arterielle Base-Excess, als Maß der Abweichung von der Gesamtpufferkapazität des Blutes, fällt während der chirurgischen Toleranz signifikant gegen den Wachwert ab, steigt aber wieder an.

Als wichtiges Puffersystem im Organismus ist das aktuelle Bikarbonat in der vorliegenden Unter-

suchung während der CT-Phase fähig, die sauren Valenzen zu neutralisieren.

Der Oxyhämoglobingehalt ist gleichsinnig zu dem in der chirurgischen Toleranz erniedrigten Sauerstoffpartialdruck erniedrigt und pendelt sich in der postnarkotischen Phase wieder auf Wachstum-Niveau ein.

Der permanente Abfall des Hämoglobins während des Versuchsablaufs, wie ihn auch Kandlbinder (55) beobachtet, dürfte im wesentlichen auf die Hämodilution zurückzuführen sein, die aufgrund der ständigen Blutentnahme (8 x 0,5 ml) auf dem Ersatz von Vollblut durch reine physiologische NaCl-Lösung beruht. Im Zusammenhang mit den Veränderungen der Blutgase muß man bedenken, daß das Blutvolumen bei der Ratte 5 % des Körpergewichts beträgt (86). Somit hat eine Ratte von 400 g die Blutmenge von 20 ml. Eine Entnahmemenge von 4 ml (was sich bei 8-maliger Probeentnahme zu je 0,5 ml ergibt) bedeutet somit immerhin den Verlust von einem Fünftel der physiologischen Blutmenge.

Schlußbetrachtung

Die Alfentanil/Etomidat-Kombination, die sich beim Menschen und zahlreichen Tierspezies bei i.v. Gabe als gute Kurzzeitanästhesie erwiesen hat, kommt auch bei der Ratte den Idealforderungen an eine probate Narkose nach, welche lauten: relative Herz- und Kreislaufstabilität, gute Analgesie und Muskelrelaxation, Exzitationsfreiheit und leichte Applizierbarkeit. Allerdings erkaufte man sich die leichte Applizierbarkeit mit einer fast 40 %igen Versagerquote bei i.p. Applikation durch teilweise

oder vollständige Fehlinjektion in Darm und Blase. Weiterhin erfüllt hier die Alfentanil/Etomidat-Anästhesie mit i.p. Applikation nicht die Hoffnungen auf eine Kurz- bzw. Ultrakurzanästhesie, die man zu Beginn dieser Untersuchungen mit diesem Narkosemodell verbunden hat. Die Gründe dafür liegen in der begrenzten Resorptionskapazität und in der für die rasche Metabolisierung besonders des Alfentanils zu langsamen Resorptionsgeschwindigkeit über die Muskulatur. Trotz wesentlich besserer Resorption über das Peritoneum und schnelleren Wirkungseintritts, läßt sich eine chirurgische Toleranz nur in hohen Dosen bei einem immer noch langen Nachschlaf erreichen. Diese methodisch bedingten Schwierigkeiten decken sich mit den Untersuchungen von Pfeuffer (79). Immerhin erbringt das geprüfte Narkosemodell mit einer chirurgischen Toleranz von durchschnittlich 16,1 Minuten eine kürzere Anästhesie als die Carfentanyl/Etomidat-Kombination mit einer chirurgischen Toleranz von 35 bis 55 Minuten (89). Im Vergleich mit anderen Injektionsanästhesieverfahren bei der Ratte weist die untersuchte Kombination mit Alfentanil/Etomidat i.p. vor allem hinsichtlich der Nachschlafdauer günstigere Werte auf: Hier stehen 45 Minuten Nachschlafzeit einer entsprechenden Phase von 1 Stunde bis 5 Stunden bei Barbiturnarkosen (23,65,88,99), von 3,5 Stunden bei Ketamin/Xylazin-Anästhesie (77,88), von 1 bis 2 Stunden bei Droperidol/Fentanyl (61) gegenüber. Auch Carfentanyl/Etomidat ermöglicht mit 100 Minuten keine kürzere Nachschlafdauer (89). Der wichtigste Grund für die Einhaltung einer möglichst kurzen Nachschlafzeit liegt vor allem darin, die Tiere vor einer zu starken Herz- Kreislaufbeeinträchtigung und einem zu starken Auskühlen zu bewahren (96).

Mit Sicherheit ist davon auszugehen, daß man bei i.m.-, aber auch bei i.p.-Applikation aufgrund der langsamen Resorption bei rascher Metabolisierung derart hohe Mengen der A/E-Kombination verabreichen muß, daß man in toxische Bereiche kommt, bevor sich ein genügender Plasmaspiegel einstellt. Toxikologische Untersuchungen über die Alfentanil-Etomidat-Kombination liegen allerdings nicht vor. Den Beweis, daß diese Probleme applikationsbedingt sind, liefert Kandlbinder (55) mit einer Alfentanil/Etomidat-Ultrakurzanästhesie bei i.v. Applikation. Unter i.v. Injektion ist die hohe Quote von Fehlinjektionen vermeidbar. Darüber hinaus stellt sich die A/E-Kombination i.v. wie sie Kandlbinder untersucht, als geeignetes Ultrakurzanästhesiemodell dar. Als Erschwernis ist hier jedoch die i.v. Injektion in die Schwanzvene einer Ratte zu sehen und widerspricht somit der Forderung an die leichte Durchführbarkeit, die an eine Versuchstiernarkose gestellt wird. Aus diesem Grund ist die i.v. applizierte Anästhesie nur für den zu empfehlen der die nötige Übung besitzt. Wegen der Fehlinjektionen und der geringen Sicherheitsbreite ist auch die i.p. Injektionsanästhesie mit Alfentanil/Etomidat nur mit Einschränkungen zu empfehlen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der Literaturübersicht wird auf bisher gebräuchliche oder erprobte Injektionsanästhesieverfahren bei der Ratte hingewiesen und auf die in vorliegender Untersuchung zur Anwendung kommenden Anästhetika Alfentanil und Etomidat eingegangen.

An insgesamt 124 Wistar-Ratten werden in Untersuchungsreihe A die wirksame Mindestdosis sowie die i.m. und i.p. Applikation getestet.

Die wirksame Mindestdosis von 0,2 mg/kg KG Alfentanil und 15 mg/kg KG Etomidat, auf 1:4 verdünnt, erzeugt bei i.p. Applikation eine chirurgische Toleranz von durchschnittlich 16 Minuten mit einer Nachschlafdauer von durchschnittlich 45 Minuten. Die gesamte Anästhesiezeit beträgt etwa 60 Minuten.

In Untersuchungsreihe A werden Reflexe zur Beurteilung der Tiefe der Anästhesie sowie klinische Erscheinungen beobachtet.

In Untersuchungsreihe B werden Kreislauf- und Atemparameter gemessen und einem statistischen Vergleich unterzogen. Dabei ergeben sich eine beachtliche Atemdepression (signifikanter Abfall des Sauerstoffpartialdruckes und des Oxyhämoglo-

bins, signifikanter Anstieg des Kohlendioxydpartialdruckes) und eine mäßig starke Kreislaufbeeinflussung (signifikanter Abfall des mittleren Aortendruckes).

Die untersuchte Kombinationsanästhesie mit Alfentanil/Etomidat bei i.p. Applikation weist mit 45 Minuten eine weitaus kürzere Nachschlafphase als andere Injektionsanästhesieverfahren auf. Sie ist jedoch aufgrund der hohen Ausfallquote durch Fehl-injektionen und der geringen Sicherheitsbreite nur mit Einschränkung zu empfehlen.

6. SUMMARY

Investigations of the Anaesthetic Effects of Intramuscular and Intraperitoneal Application of Alfentanil and Etomidat in the Rat.

The review of the literature discusses various methods used or tested of injectable anaesthesia in the rat and the anaesthetics Alfentanil and Etomidat, used in this investigation.

In test series A, the effective minimum dose for i.m. and i.p. application was tested in 124 Wistar rats.

The effective minimum dose of 0,2 mg/kg B.W. Alfentanil and 15 mg/kg B.W. Etomidat, diluted 1:4, and applied i.p., produces a surgical tolerance averaging 16 minutes with a postnarcotic phase averaging 45 minutes. The total anaesthesia time lasts about 60 minutes.

In test series A, reflexes are checked in order to determine the depth of anaesthesia and the appearance of clinical reactions.

In test series B, circulatory and respiratory parameters are determined and statistically evaluated. There is a considerable respiratory depression (significant decline in O_2 partial pressure and oxyhaemoglobin and a significant rise in CO_2 partial pressure) and a moderate influence

on the circulation (significant decline in the average aortic pressure).

Alfentanil and Etomidat applied in combination i.p. produces a much shorter postnarcotic phase (45 minutes) than other methods of injectable anaesthesia. Due to the difficulties of intraperitoneal injection and the narrow safety range, this method however is not highly recommended.

7. LITERATUR

1. AMBRE, J.J., M.J. van Hamme, M.M Ghoneim, E.E. Gross:
Pharmakokinetics of Etomidate, A New intravenous anesthetic.
Fed. Proc. 36, 997, 1977
2. BACHMAEIR, J.:
Klinische Erfahrungen mit der Azaperon-Etomidate-Narkose
beim Läuferschwein in der experimentellen Chirurgie und unter
Praxisverhältnissen.
Vet. Med. Diss., München, 1984
3. BAIKER-HEBERLEIN, M., P. Kenins, H. Kikillus
H.-M. Meinck, E.D. Schomburg:
Investigations on the site of the central nervous action of
the short-acting hypnotic agent R-(r)-ethyl-1-(a-methyl-(-
benzyl)imidazole-s-carboxylate (etomidate) in cats.,
Anästhesist 28, 78-84, 1979
4. BARNES, C.D., B. Eltherington:
Drug dosage in laboratory animals. A handbook.
University of California Press-Berkely and Los Angeles, 1965
5. BAUER, M.:
Unteruchungen zur Kurzzeit-Kombinationsnarkose mit Alfentanil
und Etomidadt beim Kaninchen
Vet. Med. Diss., München, 1984
6. BOVILL, J.G., P.S. Sebel, C.L. Blackburn, J. Heykants:
Kinetics of Alfentanil and Sufentanil:
a Comparison Ann. Meeting A. Sec. Anesth.,
New Orleans, Oct., 1981
7. BROWN, J.H., B.J. Pleuvry, B. Kay:
Respiratory Effects of a New Opiate Analgesic, R 39 209 in
the Rabbit: Comparison with Fentanyl
Brit. J. Anaesth. 52, 1101 - 1106, 1980

8. BROWN, J.H., B.J. Pleuvry:
Antagonism of the Respiratory Effects of Alfentanil and Fentanyl by Naloxone in the Conscious Rabbit.
Brit. J. Anaesth. 53, 1033-1037, 1981
9. COLPAERT, F.C. and C.J.E. Niemegeers:
Pharmacology of the Combined Administration of Etomidate with Fentanyl, Droperidol or Chlorthalidazepoxide.
Unpublished Report, Janssen Pharma., Aug., 1974
10. D'AUBIOL, J., W.van Gerven, L. Wouters, M.van Reuse, R. Xhonneux and R. Reneman:
Cardiovascular and Respiratory Effects of Alfentanil in Conscious Dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep.:R 39 209/23, 1982
11. D'AUBIOL, J., W. van Gerven, A. van de Water, R. Xhonneux, R.S. Reneman:
Cardiovascular and some Respiratory Effects of high Doses of Alfentanil in Dogs.
Europ. J. Pharmacol. 100 - 104, 1984
12. DE CASTRO, J.:
Analgesic Anaesthesia with R 39 209, a New Short-Acting Morphinomimetic (First Clinical Trial),
unveröffentl., Janssen Pharmac., 1977
13. DE CASTRO, .J, J. MATTEZ:
A new short-acting morphinomimetic - R 39 209 combined with etomidate or flunitrazepam and droperidol for total intravenous anaesthesia.
A comparative clinical investigation
Unpublished report, 1981

14. DOENICKE, A., W. Lorenz:
Nachweis von Histaminfreisetzung bei hypotensiven
Reaktionen nach Propanidid und ihre Prophylaxe und
Therapie mit Corticosteroiden.
Aus: Anästhesie und Wiederbelebung Springer Verlag, Berlin-
Heidelberg-New York, Bd.189 - 199, Heidelberg, 1973
15. DOENICKE, A., W. Lorenz, R. Beigl, H. Bzeczny, G.Uhlig, L.
Kalmar, D. Praetorius and G. Mann:
Histamine Release after Intravenous Application of Short-
Acting Hynotics. A Comparison of Etomidate, Althesin (CT 13 41)
and Propanidid.
Brit. J. Anaesth. 45, 1097 - 1104, 1973
16. DOENICKE, A., W. Wagner, K.H. Beetz:
Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v.
Hypnotica (Propanidid, Etomidate, Methohexital).
Anästhesist 22, 353 - 356, 1973
17. DOENICKE, A., D. Gabanyi, H. Lemce, M. Schürk-Bulich:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei
kurzwirkenden i.v. Hypnotika (Etomidate, Propanidid,
Methohexital).
Anaesthesist 23, 108 - 115, 1974
18. ERHARDT, W., G. Neumann, U. Pfeiffer, M. Birk und G.
Blümel:
Die Kombination von Etomidate und Fentanyl als Kurz- und
Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen Medizin.
Anästhesist 27, 228 - 233, 1978
19. ERHARDT, W., H. Oberwallenr, V. Riedl, B. Tielebier-
Langenscheidt, M. Haarmann, G. Blümel:
Eine prophylaktische Maßnahme zur Ausschaltung von
Erregungszuständen vor, während und nach der Narkose durch
Gabe subklinischer Dosen von Azaperon beim Hund.
Kongressband, 29. Tagung der Fachgruppe Kleintierkrankheiten
der DVG (WSAVA) Hannover, 1983

20. ERHARDT, W., M. Hebestedt, H. Rechl, V. Riedl, J. Bachmeier,
W. Bollwahn, H. Schebitz, G. Blümel:
Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit Azaperon (R
1929) i.m. und Etomidate (R 16660) i.v.
Tierärztl. Umschau 38, 463 - 468, 1983
21. ERHARDT, W., R. Seiler, V. Riedl, G. Aschenbrenner, G. Blümel:
Die Ultrakurz-Hypnoanalgesie mit Alfentanil/Etomidat beim
Hund.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 98, 413 - 417, 1985
22. FORTH, W., D. Henschler, W. Rummel:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
B.I.-Wissenschaftsverlag, 3. Aufl., 1980
23. FRITSCH, R.:
Die Anästhesie beim Versuchstier
Aus: Lehrbuch der Anästhesiologie, Reanimation und
Intensivtherapie
Hrsg.: R. Frey, W. Hügin und O. Mayrhofer, Springer Verlag,
Berlin - Heidelberg - New York, 3. Aufl., 835 - 842, 1972
24. GHONEIM, M. M. and M.J. van Hamme:
Hydrolysis of Etomidate.
Anaesthesiology 50, 227 - 229, 1979
25. GOODING, J.M. and G. Corssen:
Etomidate: an Ultrashort-Acting Nonbarbiturate Agent for
Anesthesia Induction
Anesth. Analg. 56, 717 - 719, 1977
26. GREINER, C.,
Langzeitanästhesiemethoden bei der Ratte
Vet. Med. Diss., München, 1985

27. HAARMANN, M.,
Vergleichsuntersuchungen zur Kurzzeitanästhesie beim Hund mit
Alfentanil/Etomidat oder Thiamylal nach Prämedikation mit
Azaperon unter besonderer Berücksichtigung von
hämatologischen und serologischen Parametern.
Vet. Med. Diss., München, 1985
28. HAEHL, M.A.:
Die teratogene Wirkung von Etomidate an der Ratte
Med. Diss., München, 1985
29. HAMP, W.:
Die Droperidol-Carfentanyl-Etomidate Narkose beim Hund
Vet. Med. Diss., München, 1981
30. HARTUNG, E. und G. Merten:
Beeinflussung der Atmung durch die kombinierte Gabe von
Alfentanil und Etomidat.
Zentraleuropäischer Anästhesiekongreß, Berlin 15. - 19.
September, 1981
31. HEBESTEDT, A.:
Vergleichsuntersuchung verschiedener Anästhesiemethoden bei
der Maus
Vet. Med. Diss., München, 1982
32. HEBESTEDT, M.:
Die Anästhesie beim Schwein unter Azaperon-Etomidat.
Vet. Med. Diss., München, 1983
33. HEMPELMANN, G., W. Hempelmann, S. Piepenbrock, W. Oster
und G. Karliczek:
Die Beeinflussung der Blutgase und Hämodynamik durch
Etomidate bei myokardial vorgeschädigten Patienten
Anaesthesist 23, 423 - 429, 1974

34. HEYKANTS, J., Brugmans and A. Doenicke:
On the Pharmacokinetics of Etomidate (R 26 490) in Human
Volunteers: Plasma Levels, Metabolism and Excretion.
Janssen, Res. Prod. Inf. Serv., Clin. Res. Rep.: R 26 490/1
1973
35. HEYKANTS, J.
The Distribution, Metabolism and Excretion of Etomidate in the
Rat.
Comparative Pharmacokinetic Study of the Two Optical Isomers
of Etomidate
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Section 11, 1974
36. HEYKANTS, J.J.P., W.E.G. Meuldermans, L.J. Michiels, P.J.
Lewi, P.A.J. Janssen:
Distribution, Metabolism and Excretion of Etomidate, a Short-
Acting Hypnotic Drug in the Rat.
Comparative Study of (R) - (+) and (S) - (-) Etomidate.
Arch. int. Pharmacodyn. 216, Nr. I, 113 - 129, 1975
37. HEYKANTS, J., W.E.G. Meuldermans, L.J.M. Michiels:
Pharmacokinetic Features of Intravenous Alfentanil (R 39209)
in Rats, Dogs and Man.,
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep.: R 39 209/11,
1981
38. HILL, R.G., P.V. Taberner:
Some Neuropharmacological Properties of the New Non-Barbiturate
Hypnotic Etomidat, (R +) - etyl - 1-(alpha-methyl-benzyl)imidazole-5-
carboxylate).
Brit. J. Pharmacol. 54, 241, 1975
39. HOFFMANN, G.H. Bentz, H.J. Christoph, K. Fischer, Th. Hubrig, H.
Klaus, E.Kolb, E. Kunter:
Abriss der Laboratoriumstierkunde
VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 1961

40. HOFFMANN, P., B. Schockenhoff:
Die Etomidat-Infusions-Anaesthesie. II. Einfluß auf verschiedene Laborparameter.
Anaesthesist 31, 73 - 76, 1982
41. HUGHES, R.L. and J.E. MacKenzie:
An Investigation of the Centrally and Peripherally Mediated Cardiovascular Effects of Etomidate in the Rabbit.
Brit. J. Anaesth. 50, 101 - 108, 1978
42. HÜBNER, R.:
Bluthistaminbestimmungen im Verlauf von Kurzarkosen beim Kaninchen.
Vet. Med. Diss., München 1985
43. ITTNER, J., A. Kramer, W. Erhardt:
Vergleichsuntersuchungen zur Kurzzeitnarkose mit Alfentanil/Etomidat und Alphaxalon/Alphadolan bei der Katze.
Tierärztl. Prax. Suppl. 1, 132 - 138, 1985
44. JAGENEAU, A.H.M., R. Xhonneux and R.S. Reneman:
Cardiovascular Effects of the intravenously Injected Short-Acting Hypnotics Etomidate, Methohexital and Propanidid in Unanaesthetized Dogs.,
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Section 11, 1973
45. JANSSEN PHARMACEUTICA
Etomidate Infusion Investigator's Brochure
Janssen Res. Prod. Inf. Service, No. 21 313
46. JANSSEN, P.A.J., C.J.E. Niemegeers, K.H.L. Schellekens, F.M. Lenaerts:
Etomidate, a Potent, Short-Acting and Relatively Atoxic I.V. Hypnotic Agent in Rats.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1234 - 1243, 1971

47. JANSSEN, P.A.J., C.J.E. Niemegeers, R.P.H. Marsboom:
Etomidate, ein stark wirksames Barbituratfreies Hypnotikum. Etomidat i.v. bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden.
Aus: Probleme der intravenösen Anästhesie, Hrsg.: W. F. Henschel, peri-med Verlag, Erlangen, 145 - 183, 1974
48. JANSSEN PHARMACEUTICA
Male and Female Fertility Study in Wistar Rats (Segm. I).
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep 923, 1980
49. JANSSEN PHARMACEUTICA
Intravenous Embryotoxicity and Teratogenicity Study in Wistar Rats (Segm.II).
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep. 924, 1980
50. JANSSEN PHARMACEUTICA
Intravenous Embryotoxicity and Teratogenicity Study in New-Zealand White Rabbits (Segm.II).
Janssen Res. Prod. Inf. Serv. Toxic. Res. Rep.: 954, 1980
51. JANSSEN PHARMACEUTICA
Embryotoxicity and Teratogenicity Study in Wistar Rats (Peri- and Postnatal Study) (Segm. III).
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic Res. Rep 925, 1980
52. JANSSEN, P.A.J.:
Potent new analgesics, tailor-made for different purposes.
Academic Lecture at the Symposium Milestones
in Anesthesia 1940 - 1980,
University of Lund, Sweden, June 1981
53. JANSSEN PHARMACEUTICA
Alfentanil, R 32209.A Potent Extremely Short-Acting and Safe Intravenous Narcotic Analgesic.
Investigational New Drug Brochure, First Edition, 1981

54. JUNG, S.
Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere.
VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 1962
55. KANDBINDER, W.:
Die i.v. Ultrakurz-Hypnoanalgesie bei der Ratte mit
Alfentanil/Etomidat
Vet. Med. Diss., München 1985
56. KAY, B. and B. Pleuvry:
Human Volunteer Studies of Alfentanil (R 39 209), a New Short-
Acting Narcotic Analgesic.
Anaesthesist 35, 952 - 956, 1980
57. KETTLER, D., H. Sonntag, U. Donath, D. Regensburger und H. D. Schenk:
Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversor-
gung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidate.
Anaesthesist 23, 116 - 121, 1974
58. LADURON, P., P.F.M. Janssen, R. Xhonneux:
Histamine Release in Dogs after Intravenous Injection of
Etomidate.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Biol. Res. Rep., R 26 490/1, 1973
59. LEHMANN, K.A.:
Opiate. Deutsche Akademie f. Anästhesiologie
Fortbildung, Refresher Course Köln, 20, 1982
60. LEWI, P.J., J.J.P. HEYKANTS and P.A.J. JANSSEN:
Intravenous Pharmacokinetic Profile in Rats of Etomidate,
a Short-Acting Hypnotic Drug.
Arch. Int. Pharmacodyn. 200, 72 - 85, 1976
61. LEWIS, G.E. jr., P.B. Jennings jr.:
Effective sedation of laboratory animals using Innovar-Vet.
Lab. Anim. Sc. 22 (3), 430, 1972

62. LIMMER, R.:
Die Kurz- und Einleitungsnarkose beim Kalb mit Alfentanil und Etomidat
Vet. Med. Diss., München 1984
63. LORENZ, W., A. Doenicke, R. Meyer, H.J. Reimann, E. Werle:
Histamine Release in Man as Cause of Hypotensive Reactions after Anaesthesia with Propandid.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pharmac., Suppl. to Vol. 270, R 90, 1971
64. MC CLAIN, D.A. and C.C. Hug:
Intravenous Fentanyl Kinetics
Clin. Pharmacol. Ther. 28, 106 - 114, 1980
65. MERKENSCHLAGER, M., H.H. Hiller
Schmerzausschaltung bei Laboratoriumstieren
Berl. Münchn. Tierärztl. Wschr. 88, 289 -295, 1975
66. MEULDERMANS, W., R. Hurkmans, J. Hendrickx, R. Weostenborghx, J. Thijssen, F. Lenaerts and J. Heykants:
Plasma Levels, Excretion and Metabolism of Tritium-Labeled Alfentanil after Intravenous Administration in Dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv. Precl. Res. Rep., R 39 209/12, 1980
67. MEYER-BURGDORFF, C., G. Seidel, J. Wolff:
Histaminfreisetzung durch Narkosemittel
Anaesthesist 25, 1 - 5, 1976
68. MICHIELS, M., R. Hendriks, L. Michielsen, J. Heykants and F. Lenaerts:
Plasma Levels and Tissue Distribution of Alfentanil (R 39 209) in the Male Wistar Rat after a Single Intravenous Dose of 0.16 mg/kg
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 39 209/13, 1981

69. NAGEL., M.L., W.W. Muir and K. Nguyen:
Comparison of the Cardiopulmonary Effects of Etomidate and
Thiamylal in Dogs
Am. J. Vet. Res. 40, 193 - 196, 1979

70. NIEMEGEREERS, C.J.E.:
R 39 209, a Potent and Very Short-Acting Morphine Like Analgesic.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 39 209/1, 1977

71. NIEMEGEREERS, C.J.E., A.J. Janssen:
Alfentanil (R 39 209) - a Particularly Short-Acting Intravenous
Narcotic Analgesic in Rats.
Drug. Dev. Res. 1, 83 - 88, 1981

72. NIEMEGEREERS, C.J.E. und Ch.Hörig:
Alfentanil im Tierexperiment
4. Sertürmer Workshop, Einbeck, 22. - 23. April 1982

73. NIEMEGEREERS, C.J.E. and F. Awouters:
Narcotic Analgesic Activity and Safety of Alfentanil in Mice.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep. R 39 209/32, 1982

74. OBERHUBER, B.:
Die Anaesthesie mit Carfentanyl und Etomidate beim
Meerschweinchen
Vet. Med. Diss., München 1981

75. OBERWALLNER, H., W. Erhardt:
Klinische Erfahrungen mit der Ultrakurz-Hypnoanalgesie
Alfentanil/Etomidat beim Hund
Berl. Münchn. Tierärztl. Wschr. 98, 417 - 420, 1985

76. OTT, D.:
Untersuchungen zur Blutgerinnung und Leukozytenzahl der Ratte
unter verschiedenen Narkosemethoden und Blutentnametechniken.
Vet. Med. Diss., München 1981

77. PELT, L.F. van:
Ketamine and xylazine for surgical anaesthesia in rats
J. Am. Vet. Assoc. 171 (9), 842-844, 1977
78. PFEIFER, G., G. Tauberger, J. Schulte am Esch:
Wirkungen von Etomidate auf den zentralen Sympathikotonus, die
Atmung und den Kreislauf im Tierexperiment.
Prakt. Anäst. 13, 495 - 501, 1978
79. PFEUFFER, G.:
Die Narkose beim Meerschweinchen mit Alfentanil und Etomidat
Vet. Med. Diss., München, 1984
80. RECHL, H.:
Untersuchungen zur Propanidid-Orpe-Narkose beim Kaninchen
Vet. Med. Diss., München, 1981
81. RECHL, H., W. Erhardt, M. Hebestedt, J. Bachmeier, V. Riedl, W.
Bollwahn, H. Schebitz, G. Blümel:
Die Narkose beim Läufer Schwein mit Azaperon (R 1929) i.m. und
Etomidat (R 16 660) intraperitoneal.
Tierärztl. Umschau 39, 80 - 93, 1984
82. RENEMAN R.S., A.H.M. Jageneau, R. Xhonneux and P. Laduron:
The Cardiovascular Pharmacology of Etomidate (R 26 490), a New,
Potent and Short-Acting Intravenous Hypnotic Agent.
Exc. Med. Int. Congr. 347, 152 - 156, 1974
83. RIFAT, K., Z. Gamulin et M. Gemperle:
Effets de l'Etomidate sur la Ventilation et les Gaz du Sang
Ann. Anesth. Franc. XVII, 11, 1217 - 1221, 1976
84. RIFAT, K., Z. Gamulin et M. Gemperle
Etomidate: Effects Cardio-Vasculaires du Nouvel Agent Anesthésique
Intraveineux
Canad. Anaesth. Soc. J. 23, 492 - 504, 1976

85. SCAMMAN, F. L., M.M. Ghoneim, K. Korttila:
Ventilatory and Mental Effects of Alfentanil and Fentanyl
Unveröffentlicht Janssen Pharm. No. 27 291

86. SCHALM, O.W.:
Verterinary Hematologie
Lea & Febiger, Philadelphia, 1965

87. SCHLEIFER, D.;
Thalamonal, ein vorteilhaftes Mittel zur Betäubung kleiner
Laboratoriumstiere
Klinische Wochenschrift 45, 887, 1967

88. SCHNEIDER, B.,
Vergleichsuntersuchung zur Anästhesie der Ratte mit Ketamin-
Xylazin, Fentanyl-Droperidol und Pentobarbital,
Vet. Med. Diss., München, 1982

89. SCHOLZ, C.
Die Anästhesie bei der Ratte mit Carfentanyl (R 33 799) und
Etomidate (R 26 490)
Vet. Med. Diss., München, 1980

90. SCHOMBURG, E.D., M. Baiker-Häberlein:
Neurophysiologische Untersuchungen zur zentralnervösen Wirkung des
Hypnotikums Etomidate an der Katze.
Anaesthesist 24, 269 - 272, 1976

91. SCHUERMANS, V., J. Heykants, :
Absorption, distribution, metabolism and excretion of alfentanil
in animals. A review of the available data up to May 5, 1982
Precl. Res. Rep., R 39 209/27, May 1982

92. SCHÜTTLER, J., M. Wilms, P. M. Lauven, H. Stoeckel und A. König:
Pharmakokinetische Untersuchungen über Etomidate beim Menschen,
Anaesthesist 29, 658 - 661, 1980

93. SCHÜTTLER, J., und H. Stoeckel:
Alfentanil (R 39 209) ein neues kurz wirkendes Opioid.
Pharmakokinetik und erste klinische Erfahrungen.
Anaesthesist 31, 10 - 14, 1982
94. SEILER, R.:
Die Kurzzeitrnarkose beim Hund mit Alfentanil und Etomidate.
Vet. Med. Diss., München, 1982
95. SIEPMANN, H.P., E. Hartung:
Action of Alfentanil and Fentanyl on the Mechanism of Isolated
Pappilory Muscle.
unveröffentlicht, Janssen Pharmac. No. 26348
96. SOMA, L.R.:
Textbook of Veterinary Anaesthesia
Verlag C. Williams & Wilkins, Baltimore, 1971
97. SUTTMANN, H. and A. Doenicke
Interim Report on the Dose Establishment Study on Alfentanil.
Unveröffentlicht, Janssen Pharmac. No. 26 349, 1982
98. TIELEBIER-LANGENSCHIEDT, B.
Atmungs- und Kreislaufverhalten beim Hund unter Alfentanil/
Etomidat-Anästhesie mit Azaperon Präindikation. Eine
Vergleichsstudie zur Azaperon/Thiamylal-Anästhesie.
Vet. Med. Diss., München, 1985
99. Tober-Meyer, B.:
Vorschläge zur Narkose bei Kaninchen, Meerschweinchen und kleinen
Nagern.
Kleintierpraxis 22, 335 - 346, 1977
100. TONZER, G.:
Die Kurz- und Einleitungsnarkose mit Alfentanil und Etomidat bei
Schaf und Ziege.
Vet. Med. Diss., München, 1983

101. VAN DE WATER, A., L. Wouters, R. Xhonneux, R.S. Reneman
The Cardiac and Hemodynamic Effects of Intravenous Injections of R
39 209 in Closed Ches Dogs.
Janssen, Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep. R 30 209/17,
1981
102. WESTHUES, M., R. Fritsch:
Die Narkose der Tiere Bd. I und II
Paul Parey, Berlin 1961
103. WEYMAR, A., F. Eigenheer, J. W. Gethmann, A. Reinecke, D.
Patschke, J. Tarnow und J. B. Brückner
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate (R 26
490-Sulfat) auf den Kreislauf und die myokardiale
Sauerstoffversorgung
Anaesthesist 25, 150 - 157, 1974
104. XHONNELX, R., E. Carmeliet, R. S. Reneman:
The Electrophysiological Effects of Etomidate (R 26 490), a New,
Short-Acting Hypnotic in Various Cardiac Tissues.
Exc. Med. Int. Congr. 347, 157 - 161, 1974

Danksagung

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt für die Überlassung des Themas bedanken, sowie dafür, daß er mit seinem fachlichen Wissen und seinem organisatorischen Engagement die Durchführung der Arbeit gewissenhaft betreute. Durch ihn konnte diese erst zustande kommen.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel, Direktor des Instituts für Experimentelle Chirurgie der TU München für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes mit den dazu erforderlichen Geräten.

Frau Prof. Dr. med. vet. U. Matis, Chirurgische Tierklinik der LMU München, danke ich für die Übernahme des Themas.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie danke ich für ihr Entgegenkommen. Besonders hilfreich waren mir Frau B. Pichotka und Frau C. Kaiser bei den notwendigen operativen Eingriffen sowie Frau Ebner aus dem Tierbereich bei der Betreuung der Tiere. Herr V. Riedl danke ich für die technische Beratung bei den Untersuchungen und Herrn Dipl.-Ing. I. Brauner für die Erstellung der Statistik.

Frau Ruth Wonner war mir mit ihren Fremdsprachenkenntnissen sehr hilfreich.

Frau A. Ploch danke ich für ihre Mühe bei der äußeren Gestaltung der Arbeit.

Der Firma Janssen Phasmaceutica, Beerse, Belgien, danke ich für die Überlassung von Medikamenten und Sachmitteln.

Lebenslauf

Hubert Bubmann

geboren am 17. März 1943
in Donauwörth

Eltern:

Wilhelm Bubmann (gefallen) und
Lony Bubmann, geb. Egger

1949 - 1953

Besuch der Volksschule Donauwörth

1953 - 1962

Besuch der humanistischen Gymnasien
in Donauwörth und Nördlingen

1962 - 1964

Landwirtschaftliche Lehre

1964 - 1967

Studium der Landwirtschaft

1967 - 1970

Berufstätigkeit als landwirt-
schaftlicher Fachjournalist

1970 - 1982

Studium der Tiermedizin (mit
Unterbrechungen)

20. Dezember 1982

Staatsexamen Tiermedizin und
anschließende Approbation
als Tierarzt

1982 - 1986

Berufstätigkeit als Tierarzt,
während dieser Zeit Doktorand am
Institut für Experimentelle
Chirurgie der TU München

